Aus dem Medizinischen Strahleninstitut
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Frommhold

ZUR POSTOPERATIVEN STRAHLENTHERAPIE DES MAMMAKARZINOMS

Problematik, Methodik und Ergebnisse bei
433 Patientinnen der Jahre 1974 bis 1976

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ERHARD TROMPISCH
aus Geislingen/Steige

1986

UNIV. LEIDEN BIBL.

Aus dem Medizinischen Strahleninstitut
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Frommhold

ZUR POSTOPERATIVEN STRAHLENTHERAPIE DES MAMMAKARZINOMS

Problematik, Methodik und Ergebnisse bei
433 Patientinnen der Jahre 1974 bis 1976

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ERHARD TROMPISCH
aus Geislingen/Steige

1986

Dekan: Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. K.-H. Hübener
2. Berichterstatter: Frau Privatdozent Dr. E. Heidemann

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. Dr. K.-H. Hübener möchte ich für die wertvollen Anregungen und Korrekturarbeiten sehr herzlich danken.

Desgleichen danke ich sehr Herrn Dr. med. H. Koch für seine Ratschläge und Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	KRANKENGUT UND METHODIK	4
2.1.	Erfassung der Patienten	4
2.2.	Altersverteilung	4
2.3.	Stadieneinteilung	7
2.3.1.	Problematik	7
2.3.2.	TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach STEINTHAL	9
2.4.	Lokalisation und Histologie	15
2.5.	Vorbehandlung	20
2.6.	Strahlentherapie	24
2.6.1.	Indikationsstellung	24
2.6.2.	Bestrahlungstechniken	26
2.7.	Nachsorgeuntersuchungen	28
3.	ERGEBNISSE	30
3.1.	Überlebensraten	30
3.1.1.	Berechnung	30
3.1.2.	Ergebnisse	30
3.2.	Rezidive	37
3.2.1.	Rezidive und Progression	38
3.2.2.	Abhängigkeit vom Stadium und der Operationsmethode	41
3.2.3.	Rezidive und Bestrahlungsdosis	44
3.2.4.	Das Rezidiv in Abhängigkeit vom Alter	46
3.3.	Metastasierung	50
3.3.1.	Metastasen und Progression	50
3.3.2.	Fernmetastasierung in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors	58

3.3.3.	Metastasen in Abhängigkeit vom Stadium und der Operationsmethode	61
3.3.4.	Metastasen in Abhängigkeit vom Alter	64
3.4.	Bilaterale Mammakarzinome	65
3.4.1.	Zweitkarzinome und Progression	65
3.4.2.	Zweitkarzinome in Abhängigkeit vom Stadium	67
3.5.	Wesentliche Strahlenfolgen	70
3.5.1.	Ärmödem	70
3.5.2.	Posttherapeutische Plexus-brachialis-Erkrankung	76
4.	DISKUSSION	79
5.	ZUSAMMENFASSUNG	97
6.	LITERATURVERZEICHNIS	98

1. EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist in der Bundesrepublik Deutschland die häufigste maligne Geschwulst der Frau (16), und es scheint eine weitere Zunahme in Mitteleuropa und den USA wahrscheinlich (11). Die damit ansteigende Mortalität sinkt jedoch relativ zur Inzidenz. Hierbei wirken sich im wesentlichen die frühere Erfassung und Therapie in den günstigen Frühstadien aus. Die Inzidenzangaben schwanken zwischen 1,6 o/oo und 6,5 % (13, 36, 43, 62, 66). In der Mortalitätsstatistik in der Bundesrepublik Deutschland steht das Mammakarzinom hinter der des Dickdarmkarzinoms der Frau (16). Die Beteiligung des männlichen und weiblichen Geschlechts verhält sich wie 1 : 99 (13, 43, 66). Der Altersgipfel liegt zwischen dem 4. und 7. Dezennium (43, 62). Epidemiologisch bestehen auffällige Unterschiede zwischen dem Auftreten des Mammakarzinoms in Mitteleuropa, den Nordseeanliegerstaaten, den USA und der Verbreitung in Japan und Südamerika. Länger anhaltende Stillzeiten, genetische Faktoren und weitere unbekannte Ursachen sollen eine Rolle spielen (13, 16, 43). Folgende Risikofaktoren kommen verstärkt in Betracht:

- vorangegangene karzinomatöse Erkrankung der anderen Mamma
- Mammakarzinom bei der Mutter oder/und Schwester
- präkanzeröse (proliferative) Mastopathie
- Nullipara und Multipara (mehr als 3 Kinder)

- fibrozystische Erkrankung
- kurze Stillzeiten (< 4 Wochen)
- Spätpara
- Mastitis
- früheres und/oder familiäres Karzinom in anderen Organen
- Lebensalter.

Trotz der großen Behandlungszahlen fehlen zuverlässige statistische Informationen über die wirksamste Behandlung. Nach wie vor wird über die Therapie des Mammakarzinoms so kontrovers diskutiert wie über kaum einen anderen Tumor. So besteht eine weltweite Diskussion zwischen aggressiven Therapeuten und solchen, die eine organerhaltende Behandlung mit gleichen Erfolgsaussichten für möglich halten. Dies betrifft sowohl die primären operativen Verfahren, als auch die Zusatzverfahren wie Vor- oder Nachbestrahlung sowie zusätzliche hormonelle, chemotherapeutische und neuerdings auch immunologische Methoden. So haben z.B. die meisten Chirurgen den Weg der extremen Radikalität verlassen und sich einer begrenzten Radikalität zugewandt, da in zahlreichen Arbeiten gezeigt werden konnte, daß die klassische Radikaloperation nach ROTTER-HALSTED im Stadium I und II gegenüber der heute am meisten verbreiteten eingeschränkten Radikaloperation keine Verbesserung der 5- und 1o-Jahres-Überlebensraten sowie der Rezidivfreiheit bringt. Hier hat sich die von FISCHER u. Mitarb. (19) vertretene Auffassung durchgesetzt. Eine andere Meinung aufgrund ihrer Ergebnisse haben die Autoren LEISS (5o) und URBAN (79). So gibt es bei vielen Verfahren widersprüch-

liche Ergebnisse, und soweit die Daten überhaupt vergleichbar sind, werden sie unterschiedlich interpretiert. Dies geschieht ebenso bei der Frage, ob und wie die Strahlentherapie in den Behandlungsplan mit einbezogen werden soll und gerade hier hat diese inzwischen einen festen Platz in der Therapie des Mammakarzinoms. Ihre Aufgabe soll es in erster Linie sein, das Auftreten lokoregionaler Rezidive zu senken. Eine signifikante Verlängerung der Lebenszeiten konnte bisher nicht nachgewiesen werden. 1976 veröffentlichte die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie Richtlinien für die Indikation zur postoperativen Strahlentherapie des Mammakarzinoms, 1977 folgte die Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (24).

In der vorliegenden Arbeit liegen Ergebnisse von 433 postoperativ bestrahlten Patientinnen vor, die zwischen den Jahren 1974 bis einschließlich 1976 im Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen bestrahlt wurden. Männliche Patienten wurden nicht berücksichtigt.

Die Stadieneinteilung erfolgte retrospektiv nach den Richtlinien der Union Internationale Contre le Cancer (UICC).

Ziel der Arbeit ist es, die Prognose des Mammakarzinoms unter dem Aspekt der Abhängigkeit von Alter, Stadien, Histologie, der operativen Vorbehandlung sowie der Strahlentherapie darzustellen und den klinischen Verlauf in einem Zeitraum von mindestens 5 Jahren zu beschreiben.

2. KRANKENGUT UND METHODIK

2.1. ERFASSUNG DER PATIENTEN

Insgesamt konnten 433 der am Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen bestrahlten Patientinnen in die retrospektive Studie mit einbezogen werden. Die Daten der Patientinnen, die sich nicht mehr regelmäßig der Nachsorge unterzogen, wurden wie folgt ermittelt:

Das für die jeweilige Patientin zuständige Einwohnermeldeamt wurde um Auskunft gebeten, ob die Betreffende lebt bzw. ob sie inzwischen verstorben war. Anschließend wurde im Einvernehmen mit dem behandelnden Hausarzt die Patientin in das Nachsorgeprogramm zurückgeführt. War dies aus bestimmten Gründen nicht möglich, wurden vom zuletzt behandelnden Arzt oder der Klinik mit Hilfe eines Fragebogens die erforderlichen Daten erfragt. Die Auswertung der Krankenunterlagen erfolgte auf Lochkarten mit einem Programm des Biomathematischen Instituts der Universität Tübingen.

2.2. ALTERSVERTEILUNG

Das Durchschnittsalter aller 433 Patientinnen betrug 56,6 Jahre und deckt sich damit mit anderen Literaturangaben (16, 48). Die jüngste Patientin war 25,8 Jahre, die älteste 83 Jahre. 8o,6 % aller Patientinnen waren zwischen 4o und 7o Jahre alt. 7,6 % waren jünger als 4o Jahre, o,7 % jünger als 3o Jahre und 11,8 % älter als 7o Jahre (Abb. 1).

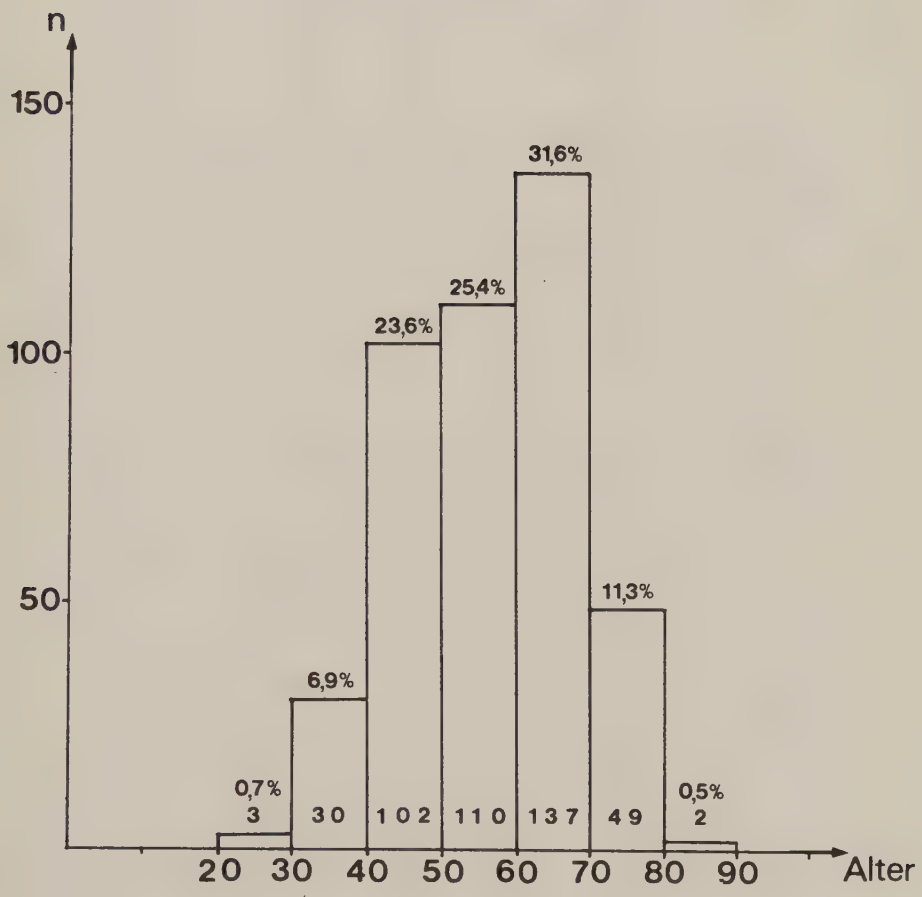


Abb. 1: Altersverteilung von 433 Patientinnen mit Mamma-Ca.

Weitere Beispiele zur Altersverteilung zeigt Tabelle 1.

Alter bei Therapiebeginn	2o-29	3o-39	4o-49	5o-59	6o-69	7o Jahre
unser Krankengut	o,7 %	6,9 %	23,6 %	25,4 %	31,6 %	11,8 %
ARNDT u. OELSSNER 1962	1,o %	6,o %	22,o %	32,o %	27,o %	12,o %
SCHAWOW 1971	o,7 %	5,o %	2o,o %	21,o %	36,o %	17,o %
ARNDT u. KRIESTER 1971	o,6 %	6,o %	17,o %	25,o %	34,o %	17,o %

Tab. 1: Beispiele zur Altersverteilung von Patientinnen mit Mamma-Ca.

2.3. STADIENEINTEILUNG

2.3.1. PROBLEMATIK

Wie schon erwähnt, führen häufig Untersuchungen mit gleicher Fragestellung zu unterschiedlichen, ja widersprüchlichen Ergebnissen. Einer der Gründe dafür ist mit Sicherheit die uneinheitliche Benutzung der Klassifikationsrichtlinien. Das von der UICC 1972 klassifizierte TNM-System (75) bietet für alle möglichen Tumormanifestationen eine gut definierte Schreibweise. Es wird zwischen klinischen TNM-Stadien und postoperativen pT/pN/pM-Stadien unterschieden. Bei den letzteren ist die histopathologische Befunderhebung von Bedeutung, die leider bei unseren Patientinnen in einigen Fällen zur exakten Differenzierung vor allem zwischen den Stadien pN1 und pN2 nicht ausreichend war. Außerdem scheint sich eine klare Größenangabe des Tumors in Zentimetern nur langsam durchzusetzen und damit die Größenvergleiche aus allen Bereichen der Natur abzulösen. Vergleichbare Studien setzen auch vergleichbare Stadien voraus. Zur Verdeutlichung, wie sich die TNM-Klassifikation, die 1974 als erste überhaupt für das Mammakarzinom veröffentlicht wurde, und hier 1962 anhand von 121 Patientinnen angewandt wurde, verändert hat, zeigt Tabelle 2 nach KOCH/VOSS (45). 1972 wurde für dieselben Patientinnen die bis 1972 klassifizierte und bis heute geltende TNM-Klassifikation retrospektiv angewandt. Es zeigte sich eine deutliche Verschiebung vom Stadium I zum progredienten Stadium II. Die Prognose wäre heute für dieselben Patientinnen als schlechter an-

zusehen als damals oder anders ausgedrückt, bei gleicher Therapie 1962 und 1972 würden Erfolge der heutigen Therapie im Stadium II vorgetäuscht (Tab. 2).

Stadium	n (= 121) 1962 UICC-TNM	n (= 121) 1972 UICC-TNM
I	54	1o
II	32	76
III	35	35

Tab. 2: Stadieneinteilung nach den Richtlinien der UICC bei denselben 121 Patientinnen 1962 und retrospektiv 1972 (nach KOCH/VOSS)

Bei unseren 433 Patientinnen wurde die TNM-Klassifikation von 1972 nachträglich anhand des Operationsberichts und des histopathologischen Befundes angewandt, da, wenn überhaupt, eine Bestimmung des Tumors T nach dem TNM-System vorlag, diese selbst bis einschließlich 1976 häufig nach der alten Bestimmungsmethode oder nach der Tumoreinteilung nach STEINTHAL durchgeführt worden war.

2.3.2. TNM-KLASSIFIKATION UND STADIENEINTEILUNG NACH STEINTHAL

Beim TNM-System bezeichnet T die Größe des Primärtumors, N den Befall der regionalen Lymphknoten und M die Fernmetastasierung. Tabelle 3 zeigt die Einteilung nach der UICC.

Vor Einführung des TNM-Systems wurde die Beschreibung der Tumorausbreitung nach der Stadieneinteilung nach STEINTHAL durchgeführt. Selbst heute wird diese Einteilung noch benutzt. Um dennoch vergleichende oder zusammenfassende Studien erstellen zu können, gibt es zwischen dem TNM-System und der Einteilung nach STEINTHAL eine Transformationsmöglichkeit (Tab. 4).

Die Verteilung der postoperativen T- und N-Stadien zeigt Tabelle 5.

Häufig konnte eine eindeutige Zuordnung zum Stadium T1 oder T2 (z.B. süßkirschgroß/kleinmirabellengroß!) nicht eindeutig getroffen werden. Auch die Unterscheidung zwischen pN1a und pN1b aus dem histopathologischen Befund konnte nicht zuverlässig durchgeführt werden.

Tabelle 6 vergleicht die klinischen T- mit den postoperativen pT-Stadien. Tabelle 7 stellt die klinischen bzw. intraoperativen N- den histopathologisch verifizierten pN-Stadien gegenüber. Die klinischen und intraoperativen Lymphknotenbefunde wurden zusammengefaßt, weil bei den meisten Patientinnen die rein klinischen Befunde nicht

klinisch	postoperativ	Definition
Tis	pTis	präinvasives Ca.
To	pTo	kein Anhalt für Primärtumor
T1	pT1	Tumor ≤ 2 cm
		T/pT1a: ohne Fixation an der Pektoralisfaszie und/oder am Muskel
		T/pT1b: mit Fixation an der Pektoralisfaszie und/oder am Muskel
T2	pT2	2 cm < Tumor ≤ 5 cm
		T/pT2a: w.o.
		T/pT2b: w.o.
T3	pT3	Tumor > 5 cm
		T/pT3a: w.o.
		T/pT3b: w.o.
T4	pT4	Tumor jeglicher Größe mit Infiltration in die Brustwand oder Haut
		T/pT4a: mit Fixation an der Brustwand
		T/pT4b: mit Armödem, Infiltration oder Ulceration der Haut (einschl. Apfelsinenhaut) oder mit Satelliten
		T/pT4c: beides

klinisch	postoperativ	Definition
No		keine palpablen Lymphknoten
	pNo	keine Evidenz für Invasion in regionäre Lymphknoten
N1		bewegliche axilläre Lymphknoten
		N1a : LK werden als nicht befallen betrachtet
		N1b : LK werden als befallen betrachtet
	pN1	von Metastasen befallene bewegliche axilläre Lymphknoten
		pN1a: Mikrometastasen ($\leq$ 0,2 cm)
		pN1b: Makrometastasen
N2		verbackene axilläre Lymphknoten, die als befallen betrachtet werden
	pN2	von Metastasen befallene axilläre Lymphknoten
N3		supra- oder infraklavikuläre Lymphknoten, die als befallen betrachtet werden
	pN3	von Metastasen befallene supra- oder infraklavikuläre Lymphknoten
Mo	pMo	keine Evidenz für Fernmetastasen
M1	pM1	Fernmetastasen vorhanden

Tab. 3: TNM-Klassifikation nach der UICC (75)

		No	N1a	N1b	N2	N3
Stadium I	To	/	x	x	x	x
	T1a	x	x	x	x	x
	T1b	x	5	x	x	x
Stadium II	T2a	x	x	x	x	x
	T2b	x	x	9	x	x
Stadium IIIa	T3a	x	x	x	x	x
	T3b	x	x	x	13	x
Stadium IIIb	T4a	x	x	x	x	x
	T4b	x	x	x	x	x
	T4c	x	x	x	x	22
Stadium IV	Tx Nx M1					

Tab. 4: Transformationstabelle zwischen der Stadieneinteilung nach STEINTHAL und der TNM-Klassifikation der UICC

	pNo	pN1	pN2	pN3
pTo	-	-	-	-
pT1a	81	19	2	-
	82 (18,9 %)	21 (4,8 %)	(o,5 %)	
pT1b	1	2	-	-
pT2a	136	83	6	-
	139 (32,1 %)	87 (2o,1 %)	7 (1,6 %)	
pT2b	3	4	1	-
pT3a	25	17	2	3
	(5,8 %)	18 (4,2 %)	(o,5 %)	4 (o,9 %)
pT3b	-	1	-	1
pT4b	11 (2,5 %)	27 (6,2 %)	6 (1,4 %)	2 (o,5 %)

Tab. 5: Absolute und relative Häufigkeit der Tumorstadien unserer 433 Patientinnen

T \ pT	o (n=o)	1 (n=1o8)	2 (n=23o)	3 (n=49)	4 (n=46)
o (n=1)	-	1	-	-	-
1 (n=1o4)	-	91	11	1	-
2 (n=231)	-	15	121	4	-
3 (n=51)	-	1	7	43	-
4 (n=46)	-	-	-	-	46

Tab. 6: Vergleich zwischen prä- und postoperativer T-Stadieneinteilung

N \ pN	o (n=258)	1 (n=152)	2 (n=17)	3 (n=6)
o (n=176)	16o	16	-	-
1 (n=239)	96	136	7	-
2 (n=12)	2	-	1o	-
3 (n=6)	-	-	-	6

Tab. 7: Vergleich zwischen prä- und postoperativer N-Stadieneinteilung

mehr eruierbar waren. Es zeigt sich in beiden Tabellen eine Abweichung vor allem in den frühen Stadien.

In 312 Fällen (72,1 %) entsprache die klinische und postoperative Beurteilung des Lymphknotenbefalls der der präoperativen. Somit ergaben sich bei 121 Patientinnen Unterscheide. 16mal (3,7 %) waren klinisch unverdächtige Lymphknoten (No) positiv (pN1), 98mal (22,6 %) waren klinisch verdächtige (N1-Stadien) histopathologisch negativ (pNo). Die Zahl vor allem der falsch-negativen Befunde würde bei rein klinischer Untersuchung sicherlich weit höher ausfallen. DONEGAN (13) fand dies in 3o %. Es wird ersichtlich, wie unsicher die makroskopische Beurteilung ist und wie wichtig die exakte Ermittlung der postoperativen Histopathologischen Daten für die Therapie und Prognose ist.

In der Folge der Arbeit wurde ausschließlich mit histopathologisch verifizierten Befunden (pTNM) gearbeitet.

2.4. LOKALISATION UND HISTOLOGIE

In 427 Fällen trat das Karzinom einseitig auf; bei 6 Patientinnen (1,4 %) wurde in beiden Mammae gleichzeitig ein Tumor diagnostiziert. Die linke Mamma war häufiger betroffen. Das Verhältnis von linker zu rechter Mamma betrug 1,18. FROMMHOLD et al. (25) fanden ein Verhältnis von 1,o8; eine dänische Studie von 1943 - 1972 (8) eines von 1,o9. Die Verteilung auf die einzelnen Quadranten

der Brust zeigt Abbildung 2. Man muß allerdings annehmen, daß sich in ca. 2o % davon die Tumoren multizentrisch entwickeln (13, 52).

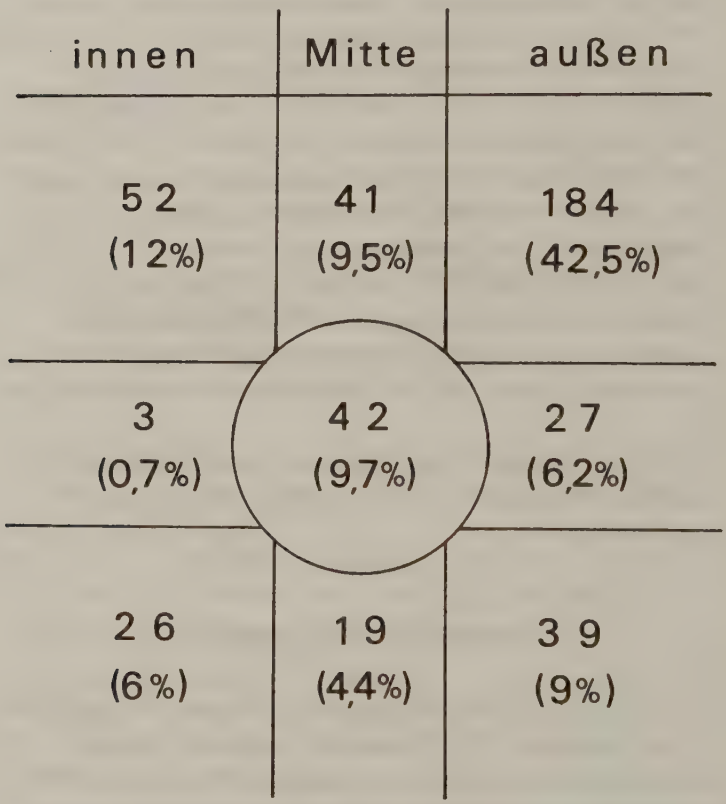


Abb. 2: Lokalisation der Primärtumoren

Bei allen vergleichbaren Patientenkolletiven überwiegt die Lokalisation im oberen lateralen Quadranten /13, 25, 43). Die Angaben über das retromamilläre Auftreten schwanken zwischen 7,7 % bis 25 % (13, 25, 43). Die exakte Lokalisation des Tumors sowie die Berücksichtigung der entsprechenden Lymphabflußgebiete der Mamma sind für die Planung der Strahlentherapie von großer Bedeutung. HANDLEY und THACKRAY (29), JACKSON (41) und ROBINS et al. (63) weisen durch ihre Arbeiten zur Inzidenz okkulter Metastasen in den regionären Lymphwegen darauf hin, wie wichtig die gezielte Bestrahlung gerade dieser Regionen ist. Sie erreichten damit eine Minderung der supraklavikulären Rezidive von 12,8 % bei nicht bestrahlten Patientinnen auf 3,6 % bei entsprechend radiogen therapierten.

Die regionären Lymphabflußgebiete der Mamma sind folgende (16) (Abb. 3):

1. Nn. lymphatici axillares: Sie nehmen die quantitativ umfangreichsten Lymphbahnen aus den lateralen und kranialen Anteilen der Mamma auf, nachdem diese die Fascia axillaris durchbrochen haben.

2. Nn. l. supraclaviculares: Sie bilden die Sammelstation verschiedener Abflußgebiete; so auch von den Nn. l. axillares und direkten vor allem medial kranial gelegener Bahnen der Mamma.

3. Nn.l. pectorales (SORGIUS'sche Lymphknoten): Sie liegen den Serratuszacken auf und sammeln

zahlreiche Bahnen aus den lateralen Anteilen der Mamma. Der Großteil dieser Lymphe gelangt direkt in den Truncus lymphaticus subclavius, der die axillären Lymphknoten mit den supraklavikulären Lymphknoten verbindet. Ein Teil der Lymphe umgeht somit die axillären Lymphknoten.

4. Nn. l. parasternales: Sie liegen parallel zur Arteria und Vena mammaria inferior und übernehmen vor allem Lymphbahnen aus den medialen Teilen der Mamma.

5. Es gibt direkte Verbindungen aus den medialen Teilen der Mamma zur anderen Seite. Dies kann so zur lymphogenen Metastasierung der anderen Mamma sowie deren regionalen Lymphknoten führen.

Im Gegensatz zur Lokalisation des Tumors fordern alle histopathologischen Strukturen der Karzinome bei kurativer Zielsetzung die gleiche Bestrahlungsplanung (1). Außerdem zeigt sich, daß bei entsprechender Aufarbeitung des Tumormaterials Areale unterschiedlicher maligner Histologie gefunden werden. Prognostische Aussagen anhand der histologischen Einteilung sind damit nur bedingt möglich. Eine Abhängigkeit der Metastasierung in die regionalen Lymphknoten vom histologischen Tumortyp gibt es ebenfalls nicht (1). Somit ist die Prognose sehr viel mehr von der Ausdehnung des Tumors als von dessen Histologie abhängig (1, 9, 28, 82). Eine Ausnahme bildet das Gallertkarzinom, das eine im Vergleich zu anderen histo-

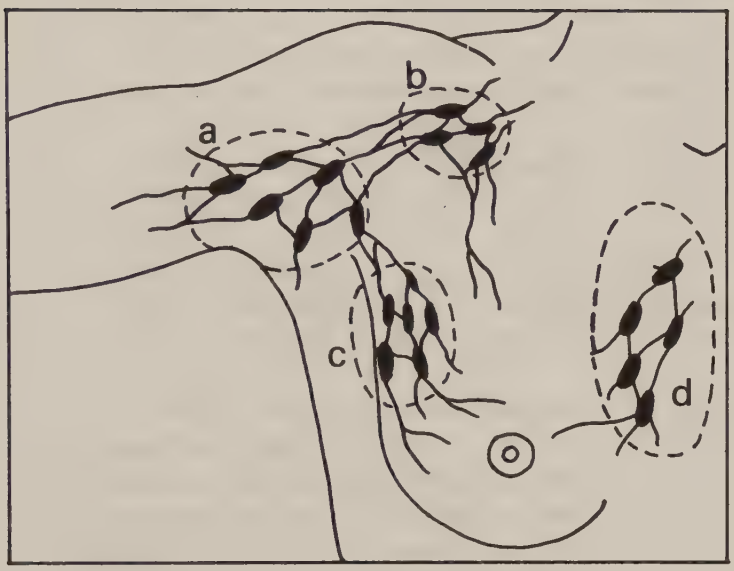


Abb. 3: zeigt die wichtigsten Lymphabflußgebiete der Mamma

a) Nn. l. axillares
b) Nn. l. supraclaviculares
c) Nn. l. pectorales
d) Nn. l. parasternales

logischen Typen deutlich langsamere Wachstumsrate aufweist. Dafür hat es eine geringere Strahlensensibilität (1).

Die internationale WHO-Systematik der Mammakarzinome unterscheidet folgende Gruppen (68):

Gruppe 1: Intraduktale und lobuläre, nicht infiltrierende Karzinome: 7 bis 18 % (3, 66, 70).

Gruppe 2: Infiltrierend wachsende Karzinome: 8o % bis 92 % (3, 66, 70).

Gruppe 3: Besondere Karzinomtypen: 1 bis 5 % (3, 70). Der Morbus Paget der Mamille, der in diese Gruppe gehört, metastasiert intradermal und verdient besondere Beachtung wegen der Gefahr anfänglicher Fehldiagnose als ekzematöse Erkrankung der Mamille. In unserem Krankengut trat der Morbus Paget 13mal (3 %) auf.

Abbildung 4 zeigt die bevorzugten Ausgangspunkte der Mammakarzinome (nach BÄSSLER).

2.5. VORBEHANDLUNG

Die Ausdehnung des primären operativen Vorgehens beruht auf zwei unterschiedlichen Anschauungen von der Natur des Mammakarzinoms. Zum einen das HALSTED'sche Konzept, das von einer etappenweisen

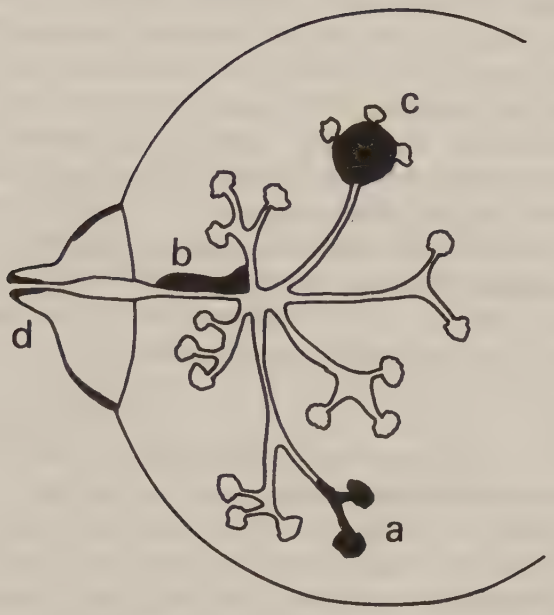


Abb. 4: zeigt die bevorzugten Ausgangspunkte der Mammakrzinome (nach BÄSSLER):

a) lobulär
b) duktal
c) terminale Gänge
d) Paget-Ca.

Metastasierung ausgeht und von vielen Autoren auch heute noch für die frühen Stadien der Erkrankung angenommen wird (40, 50, 79); zum anderen das neuere Konzept, bei dem früh eine hämatogene Metastasierung angenommen wird. Der Befall der Lymphknoten ist demnach nur der Ausdruck der Generalisierung (36). Dementsprechend reicht das operative Vorgehen von größtmöglichst radikalen Formen bis zur brusterhaltenden lokalen Tumorexstirpation. Dies hat zu einer Vielfalt sich überschneidender Begriffe, das operative Vorgehen betreffend, geführt. Tabelle 8 zeigt, welche Strukturen bei den heute gebräuchlichsten Operationsmethoden mit entfernt werden.

Die Radikaloperation nach ROTTER-HALSTED wird immer seltener durchgeführt, da sie sich den schonenderen Verfahren nicht als überlegen erwiesen hat (15). Auch trug die Entwicklung der Megavoltbestrahlungstechnik dazu bei, daß zunehmend weniger radikale Operationsverfahren angewendet werden.

Im Rahmen der Auswertung unseres Patientenmaterials zeigte es sich, daß im Laufe der Jahre 1974 bis einschließlich 1976 ebenfalls die Radikaloperation häufiger zugunsten der eingeschränkten Radikaloperation mit ihren in Tabelle 8 angegebenen Modifikationen verlassen wurde. Die 433 Patientinnen unseres Kollektivs wurden zum Großteil von der Chirurgischen Universitätsklinik oder der Frauenklinik der Universität Tübingen überwiesen. Die übrigen stammen aus den Kliniken des Tübinger Einzugsbereiches. Die Mehrzahl der Patientinnen

OP-Methode / entfernte Strukturen	TU-Exstirpation	Mastektomie	Ablatio simplex	eingeschränkt radikal	verschiedene	Modifikationen	radikal
Tumor	x	x	x	x	x	x	x
Brustdrüse		x	x	x	x	x	x
Fett- u. Bindegewebe			x	x	x	x	x
axill. LK: kaudal				x	x	x	x
zentral					x	x	x
apikal						x	x
M. pectoralis major (et minor)							x

Tab. 8: Operationsmethoden beim Mammakarzinom

(65,6 %) wurde eingeschränkt radikal operiert; 27,7 % radikal. Bei 5,3 % wurde eine Ablatio simplex durchgeführt (Tab. 9).

2.6. STRAHLENTHERAPIE

2.6.1. INDIKATIONSSTELLUNG

Die postoperative Strahlentherapie soll in erster Linie das Auftreten lokoregionaler Rezidive verhindern (19, 27, 45, 46, 83). Eine gesicherte Beeinflussung der Überlebensraten konnte bisher nicht nachgewiesen werden; allerdings lassen einige neuere prospektive Studien auf eine Erhöhung der Überlebensraten hoffen, wenn mit Hochvolttechnik und hohen Tumordosen bestrahlt wird (1, 4, 25, 32, 65).

STJERNSWÄRD (73) nahm an, daß eine durch Strahlentherapie bedingte lang anhaltende Immunsuppression eine Verschlechterung der Behandlungsergebnisse zur Folge habe. Dies wurde jedoch durch BLOMGREN's (5) Veröffentlichungen widerlegt.

Die Strahlentherapie kann in Verbindung mit der Operation nur kurativ sein, wenn es noch nicht zu einer okkulten Fernmetastasierung gekommen ist. HEILMANN (32) teilt die Patientinnen mit Mammakarzinom theoretisch in 3 Gruppen ein:

1. Patientinnen mit lokal begrenzter Erkrankung (pNo Mo)
2. Patientinnen mit regional begrenzter Erkrankung (pN1-3 Mo)

Stadium \ OP-Art	R n=12o (27,7 %)	ER n=284 (65,6 %)	A n=23 (5,3 %)	M n=3 (o,7 %)	TU-E n=3 (o,7 %)
pT1 No Mo	19 (4,4 %)	56 (12,9 %)	5 (1,2 %)	0	2 (o,5 %)
pTo-1 N1 Mo pT2 No-1 Mo	68 (15,7 %)	16o (37 %)	15 (3,5 %)	3 (o,7 %)	1 (o,2 %)
pT3-4 Nx Mo pTx N2-3 Mo	3o (6,7 %)	67 (15,5 %)	3 (o,7 %)	0	0
pTx Nx M1	3 (o,7 %)	1 (o,2 %)	0	0	0

Tab. 9: Absolute und prozentuale Häufigkeit der vorausgegangenen Operationsmethoden bei den jeweiligen Tumorstadien bei 433 Patientinnen (R = Radikaloperation, ER = eingeschränkte Radikaloperation, A = Ablatio simplex, M = Mastektomie, TU-E = Tumorexstirpation)

3. Patientinnen, die bereits Fernmetastasen haben (pM1)

SMART u. Mitarb. (72) fanden bei ihrem Patientengut von 6 628 Patientinnen, daß bei einem Tumordurchmesser von weniger als o,5 cm schon in 17,2 % regionäre Metastasen vorlagen. Bei Durchmessern zwischen o,5 und o,9 cm in 2o % und bei Durchmessern zwischen 1,o und 1,9 cm traten in 29,3 % regionale Metastasen auf. DONEGAN (14) u. URBAN (78) wiesen nach, daß bei einer Tumormanifestation in den medialen oder retromamillären Anteilen der Mamma sowie bei positiven axillären Lymphknoten in 2o bis 31 % ein Befall der parasternalen Lymphknoten vorliegt. Bei einem Tumordurchmesser von 4 cm muß schon in 65 % der Fälle mit okkulten Fernmetastasen gerechnet werden (53). Dies bedeutet, daß es bei der überwiegenden Anzahl der Patientinnen, die nachbestrahlt werden, bereits zur Filialisierung des Primärtumors gekommen ist. Hier liegt also die alleinige Bedeutung der Strahlentherapie in der Rezidivprophylaxe.

Eine weitere Indikation zur Strahlenbehandlung, auf die hier allerdings nicht näher eingegangen werden soll, bilden Fernmetastasen, die das Tumorgeschehen vordergründig beeinflussen. Hierbei werden insbesondere Skelettmetastasen, bei denen die Gefahr zur Fraktur besteht oder die besonders starke Schmerzen verursachen, palliativ behandelt.

2.6.2. BESTRAHLUNGSTECHNIKEN

Die Bestrahlung unserer 433 Patientinnen wurde ausschließlich mit einem Telekobalt-Gerät durch-

geführt. Die Thoraxwand wurde über tangentiale Gegenfelder bestrahlt (31), die Axilla und die Supraklavikularregion über zwei aneinandergrenzende Stehfelder (31) (Abb. 5). Lag der Primärtumor in einem medialen Quadranten der Mamma oder retromamillär, erfolgte zusätzlich zu der eben beschriebenen 4-Felder-Technik die Bestrahlung der Lymphabfluß-gebiete entlang der Arteria und Vena mammaria interna über ein Parasternalfeld (5-Felder-Technik). Überwiegend betrugen die Gesamtherddosen bis zu einem Tumorstadium pT2a pNo pMo 4o Gy, ab dem Stadium pT2b und/oder pN1-3 5o Gy.

Der durchschnittliche zeitliche Abstand zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn betrug 34 Tage.

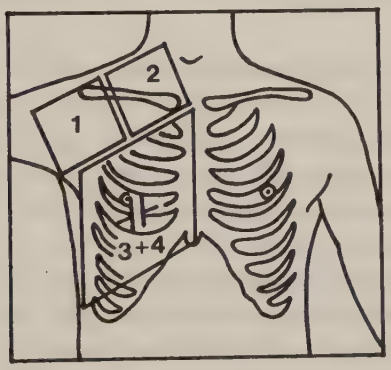


Abb. 5: Mehrfeldertechnik bei der Nachbestrahlung des Mammakarzinoms: 1 = axilläres Feld, 2 = supra-claviculäres Feld, 3 u. 4 = tangentiale Gegenfelder der Thoraxwand (nach METZGER)

2.7. NACHSORGEUNTERSUCHUNGEN

Im Anschluß an die Strahlentherapie wurden die Patientinnen dem Nachsorgeprogramm zugeführt. Dabei erfolgte die erste Kontrolluntersuchung in der Regel nach 6 Wochen. Danach je nach Tumorstadium in den ersten 2 Jahren zwischen 3 und 6 Monaten, später in 6- bis 12-monatigen Abständen.

Außer der klinischen Untersuchung wurden Röntgen-Thorax-Aufnahmen in 2 Ebenen sowie eine Mammographie der kontralateralen Brust in jährlichem Abstand durchgeführt. Bei Beschwerdefreiheit wurde alle 2-3 Jahre ein Ganzkörperskelettszintigramm angefertigt. Bei Verdacht auf ossäre Metastasierung wurde der Befund röntgenologisch kontrolliert. An Laboruntersuchungen begnügte man sich mit regelmäßigen Kontrollen der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.

Ziele der Nachsorgeuntersuchungen sind:

- Eine rechtzeitige Erkennung lokoregionaler Rezidive, so daß diese noch durch eine Kurativtherapie angehbar sind (35).

- Frühe Erfassung einer Metastasierung und somit sowohl die Möglichkeit des Einsatzes von Chemotherapeutika bei noch möglichst geringer Tumor- bzw. Metastasenmasse; zum anderen kann bei früher Erkennung von ossären Metastasen durch Strahlentherapie Schmerzzuständen und neurologischen Ausfällen als Folge von Frakturen vorgebeugt werden. Außerdem soll bei Tumoren mit

positiven Hormonrezeptoren die Ovarektomie bei Patientinnen bis zur Menopause und Anti-östrogenbehandlung (Nolvadex) dée Tumor-progression verzögern.

- Auch dient die Nachsorgeuntersuchung der Erkennung von Therapienebenwirkungen und -folgen und der damit verbundenen Betreuung bzw. Überweisung an kompetente Stellen. Als Beispiel sei hier nur das häufig auftretende Lymphödem des Armes der erkrankten Seite erwähnt.

- Ebenso wichtig wie die klinische Nachsorge ist gerade beim Mammakarzinom die psychische Betreuung. Verschiedenen Untersuchungen zufolge (54, 56, 58) bestehen vor allem folgende Ängste bei den Patientinnen:
  Furcht vor Ablehnung durch die nächsten Angehörigen,
  Todesangst,
  Furcht vor Invalidisierung,
  Furcht vor Verlust der sozialen Sicherheit.
  Der Abbau dieser Ängste und damit die psychosoziale Rehabilitation muß schon vor und während der Primärbehandlung beginnen und nach der Klinikentlassung durch den Nachsorgearzt fortgesetzt werden. Der somatische Therapieerfolg hängt ganz entscheidend davon ab, ob und wie die Patientin ihre Krankheit akzeptiert und wie sich ihre nächsten Angehörigen ihr gegenüber verhalten.

Die Nachsorge sollte, sofern es der Patientin zumutbar ist, bis ans Lebensende durchgeführt wer-

den, da es gerade beim Mammakarzinom noch nach Jahrzehnten völliger Symptomfreiheit zu Rezidiven und Metastasen kommen kann.

3. ERGEBNISSE

3.1. ÜBERLEBENSRATEN

3.1.1. BERECHNUNG

Die Daten der Überlebenszeiten dieser Auswertung basieren auf Berechnungen nach dem von der UICC (75) hierfür empfohlenen LOGRANK-Test. Das Sterberisiko wird hier nach jedem Todesereignis in den vergleichbaren Gruppen neu berechnet, indem man für jede Gruppe die jeweilige Gesamtzahl der bis dahin verstorbenen Patienten mit dem Quotienten aus der Anzahl der noch in der Gruppe verbliebenen Patienten multipliziert und durch die im Gesamtkollektiv noch verbliebenen Patienten teilt.
Die erhaltenen Werte werden aufsummiert für jede Gruppe. Aus der Gesamtzahl der Verstorbenen einer jeden Gruppe werden Quotienten gebildet und auf Signifikanz überprüft (1o, 6o).

3.1.2. ERGEBNISSE

Von unseren 433 Patientinnen lebten nach 1 Jahr noch 97,2 %, nach 2 Jahren 91,9 %, nach 3 Jahren 87,3 %, nach 4 Jahren 81,7 % und nach 5 Jahren 7o,9 % (Abb. 6).

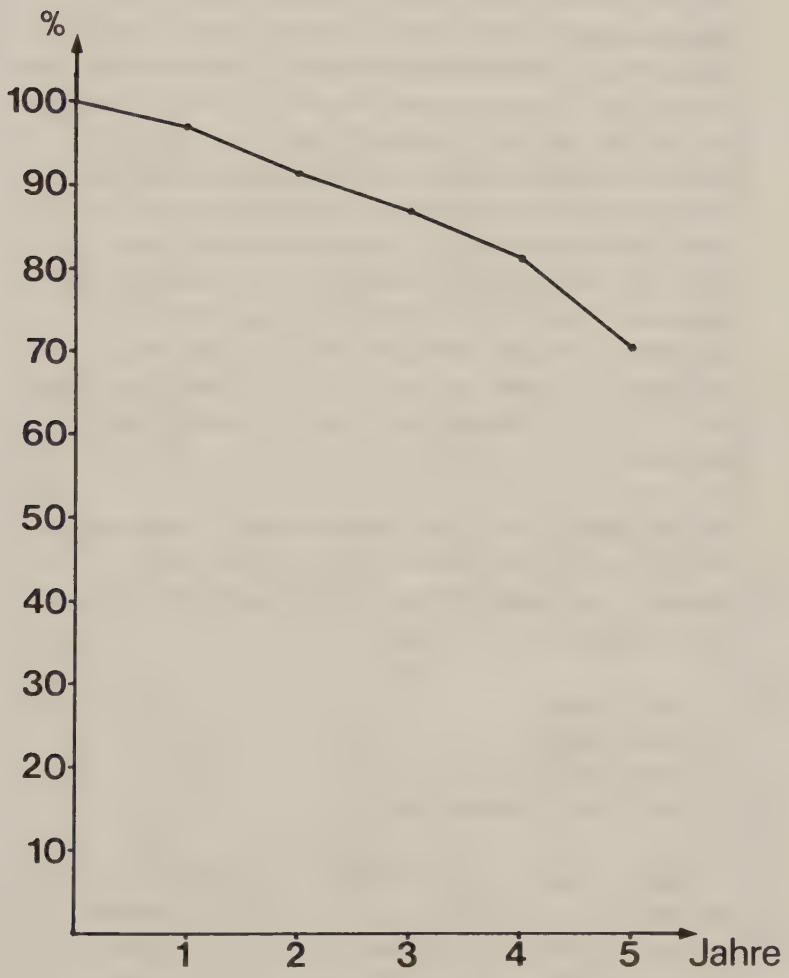


Abb. 6: Überlebenszeiten aller operierten und nachbestrahlten Patientinnen

In Tabelle 1o sowie in den Abbildungen 7 und 7a werden die absoluten Überlebenszeiten den symptomfreien (metastasen- und rezidivfreien) Überlebenszeiten im entsprechenden Stadium gegenübergestellt. Bei einer Auflistung der Überlebenszeiten nach Tumorstadien, ergibt sich ein Unterschied von ca. 1o % zwischen den absoluten 5-Jahres-Überlebenszeiten und den symptomfreien 5-Jahres-Überlebenszeiten. Beim Stadium pT1 pNo pMo überlebten die ersten 5 postoperativen Jahre 89 % der Patientinnen, davon 79,3 % rezidiv- und metastasenfrei. Im Stadium pTo-1 pN1 pMo und pT2 pNo-1 pMo sind dies 71,3 % bzw. 59,9 %; im Stadium pT3-4 pNx pMo und pTx pN2-3 pMo überlebten 57 % und 47 % blieben frei von jeglicher Tumorprogression.

Um die Abhängigkeit der symptomfreien Überlebenszeiten vom Alter der Patientinnen bei der Operation zu vergleichen, wurde das Patientengut in 4 Altersklassen eingeteilt:

1. 2o-35 Jahre
2. 35-5o Jahre
3. 5o-65 Jahre
4. mehr als 65 Jahre (Abb. 8).

Es werden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersklassen im Hinblick auf die Überlebensraten erkennbar. Die etwas steiler abfallende Kurve der Altersklasse 4 ist damit zu erklären, daß im höheren Alter viele Patientinnen an konkurrierenden Todesursachen innerhalb der 5-jährigen Beobachtungszeit aus der Studie ausschieden.

Stadium	n	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
pT1 No Mo	82 Überlebende	82/82 (1oo %)	82/82 (1oo %)	21/82 (98,8 %)	8o/8o (97,6 %)	72/82 (89 %)
	metastasen- und rezidivfrei Überlebende	8o/82 (97,6 %)	77/82 (93,9 %)	74/82 (9o,2 %)	73/82 (98 %)	65/82 (79,3 %)
pTo-1 N1 Mo pT2 No-1 Mo	247 Überlebende	242/247 (98 %)	231/247 (93,5 %)	217/247 (87,3 %)	2o6/247 (83,4 %)	176/247 (71,3 %)
	metastasen- und rezidivfrei Überlebende	229/247 (92,7 %)	2o8/247 (84,2 %)	189/247 (76,5 %)	179/247 (72,5 %)	148/247 (59,9 %)
pT3-4 Nx Mo pTx N2-3 Mo	1oo Überlebende	95/1oo (95 %)	83/1oo (83 %)	78/1oo (78 %)	67/1oo (67 %)	57/1oo (57 %)
	metastasen- und rezidivfrei Überlebende	83/1oo (83 %)	71/1oo (71 %)	61/1oo (61 %)	55/1oo (55 %)	47/1oo (47 %)
pTx Nx M1	4 Überlebende	2/4	2/4	2/4	1/4	1/4

Tab. 1o: Überlebenszeiten und symptomfreie Überlebenszeiten aller operierten und nachbestrahlten Patientinnen.

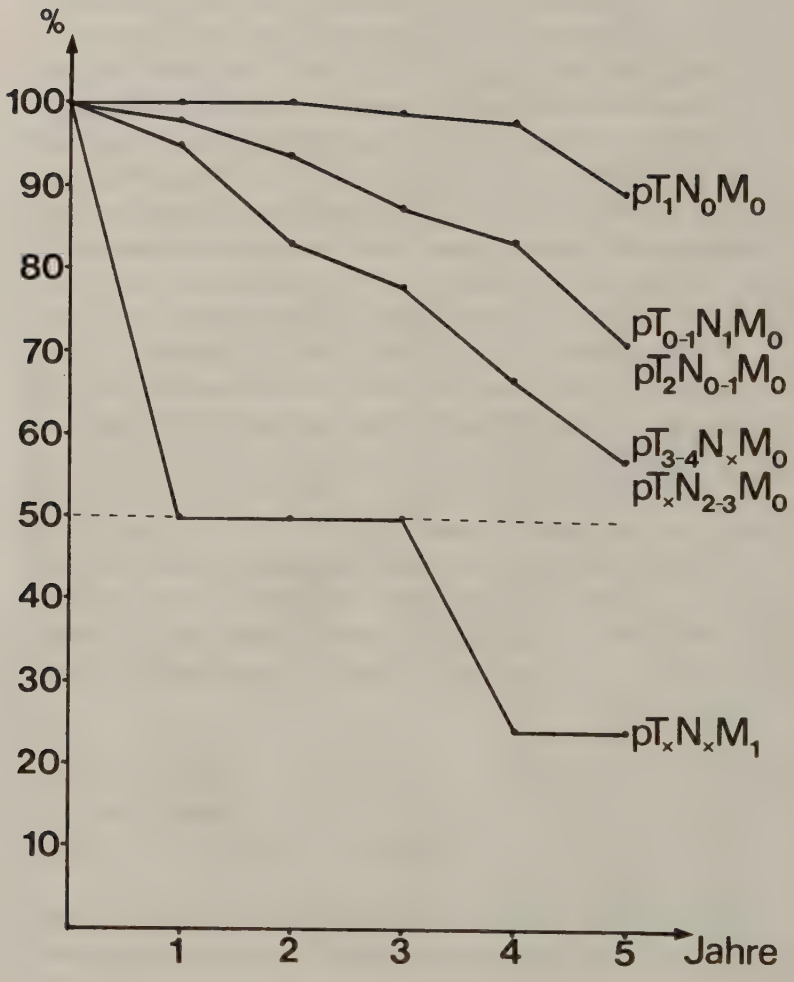


Abb. 7: Überlebenszeiten aller operierten und nachbestrahlten Patientinnen

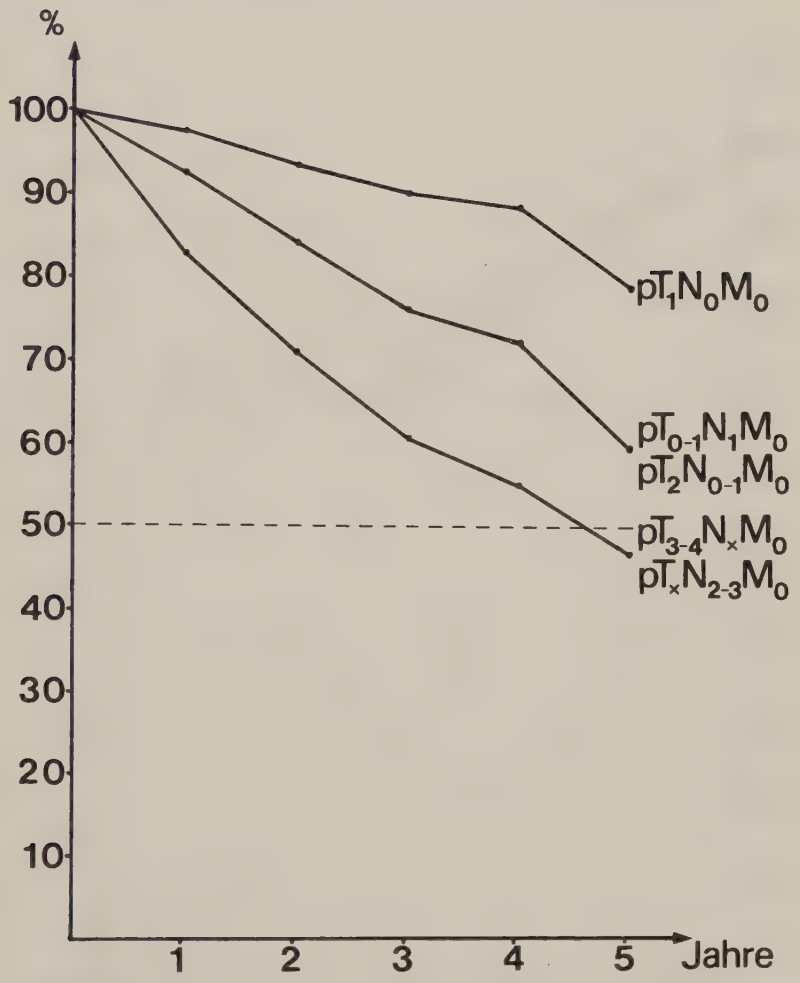


Abb. 7a: Symptomfreie Überlebenszeiten aller operierten und nachbestrahlten Patientinnen

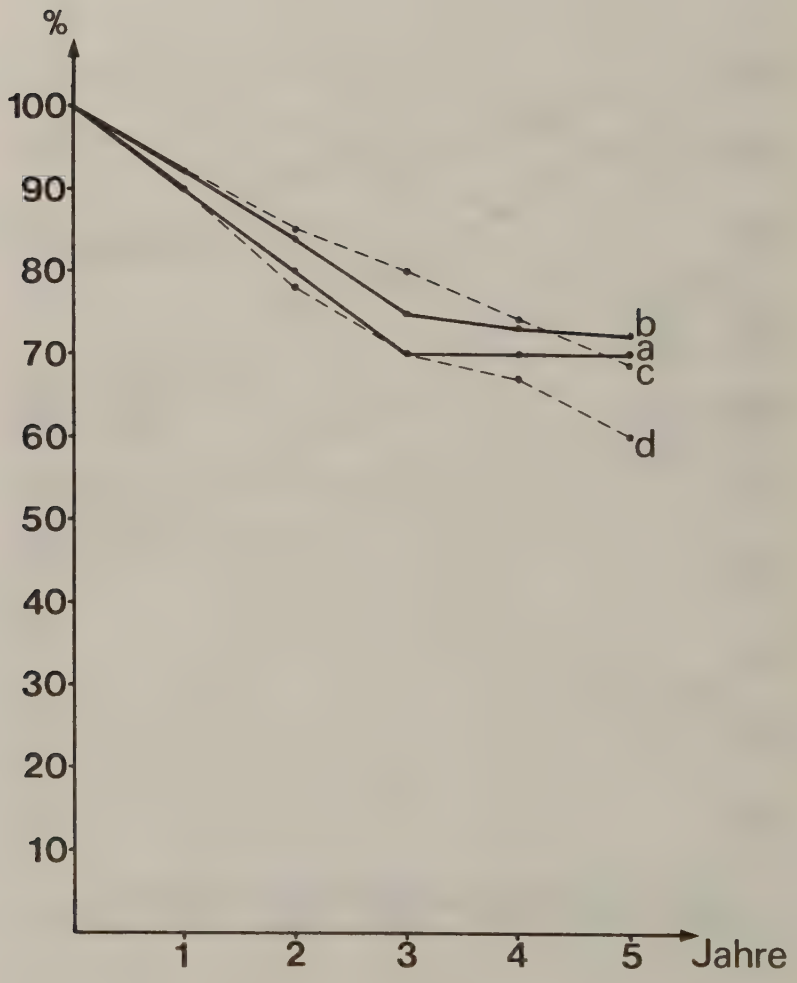


Abb. 8: Abhängigkeit der symptomfreien Überlebenszeit vom Alter der Patientinnen bei Therapiebeginn
a = 2o-35 J., b = 35-5o J., c = 5o-6o J.,
d = >65 J.

Inwieweit die Operationsmethode die Überlebensraten beeinflußt hat, zeigt Abbildung 9.

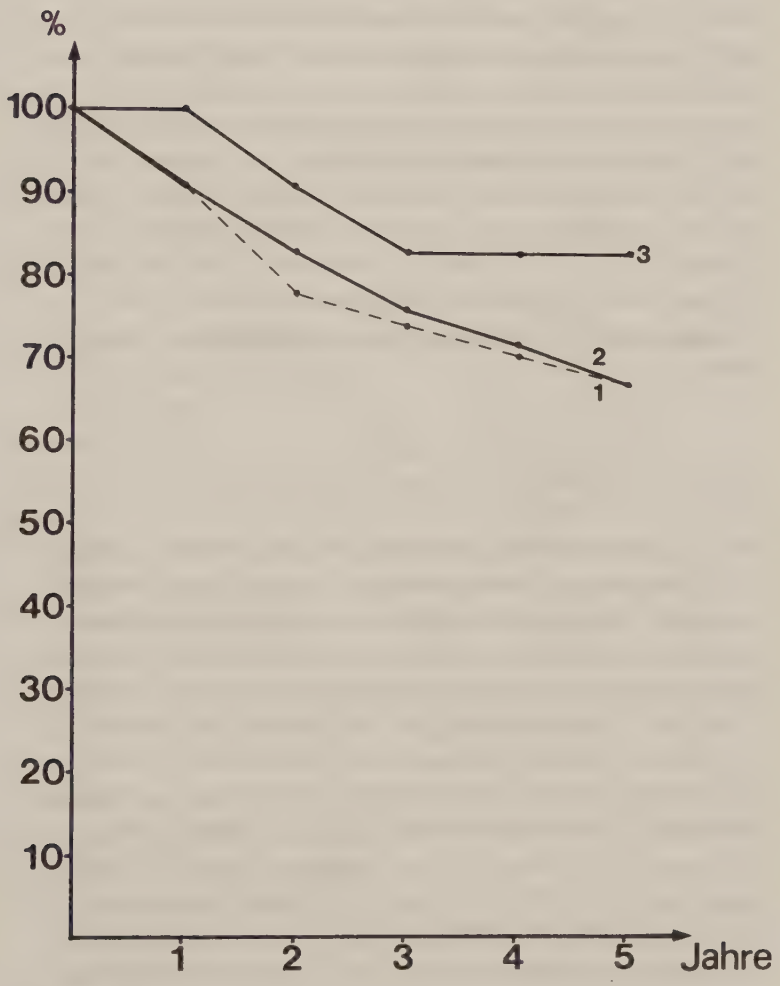


Abb. 9: Abhängigkeit der symptomfreien Überlebenszeit von der Operationsart
1 = Radikaloperation, 2 = eingeschränkte Radikaloperation, 3 = Ablatio simplex

Tumorexstirpationen (n = 3) und Mastektomien (n = 3) wurden aufgrund ihrer geringen Anzahl nicht berücksichtigt. Das gute Abschneiden der Ablatio simplex im Hinblick auf die Überlebenszeit kann man zum Vergleich nur bedingt heranziehen, da zum einen mit n = 23 nur 5,3 % der Patientinnen auf diese Weise operiert wurden und sich zum anderen überdurchschnittlich viele davon (87 %) in den weniger fortgeschrittenen Tumorstadien I und II bei Therapiebeginn befanden. Zumindest wird in der Tendenz deutlich, daß die Radikaloperation gegenüber der eingeschränkten Radikaloperation zu keinen höheren Überlebenszeiten führt.

3.2. REZIDIVE

Unter einem Rezidiv versteht man das Wiederauftreten von Tumorgewebe im behandelten Gebiet. Man spricht auch von Rezidiv beim Auftreten eines metastatisch veränderten Lymphknotens nach Bestrahlung der entsprechenden Axilla, auch wenn im Rahmen der Operation auf eine Revision der axillären Lymphknoten verzichtet wurde. Das Lokalrezidiv läßt sich anhand der typisch livid-rötlich verfärbten, leicht erhabenen lentikulären Metastasen in der Operationsnarbe oder in der nächsten Umgebung relativ sicher erkennen. Zur Sicherung und Rezidivverkleinerung sollte jedoch grundsätzlich eine Tumorexstirpation durchgeführt werden. Durch die Tumorverkleinerung wird die Voraussetzung für den Erfolg der Strahlentherapie günstiger. Diese erfolgt in der Regel als Stehfeldbestrahlung mit schnellen Elektronen.

3.2.1. REZIDIVE UND PROGRESSION

Bei 57 der 433 Patientinnen (13,2 %) traten Rezidive auf. Bei 2o (4,6 %) der Patientinnen waren bereits zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. zuvor Tumormetastasen aufgetreten. Damit war bei 37 (8,5 %) der Patientinnen das Rezidiv erstes und einziges Zeichen für die Tumorprogression. Die absolute und prozentuale Häufigkeit der Lokalisation der einzelnen Rezidive zeigt Tabelle 11.

Von diesen 37 Patientinnen sind 22 (59,5 %) verstorben. 4 der 15 Überlebenden weisen inzwischen eine Fernmetastasierung auf. Somit ist es bei 11 Patientinnen (29,7 % der 37 Patientinnen bzw. 19,3 % aller 57 Rezidivträgerinnen) zunächst zum Sistieren der Tumorprogression gekommen. Diese 11 Patientinnen befinden sich im Durchschnitt seit 6 Jahren in unserer Nachsorge. Die Beobachtungszeiten liegen zwischen minimal 4,6 und maximal 7,5 Jahren. Das Alter beträgt im Mittel 53,1 Jahre. Es liegt somit nur unwesentlich unter dem Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs von 57,3 Jahren.

Den zeitlichen Abstand zwischen Operation und Auftreten des Rezidivs zeigt Abbildung 1o. Diese basiert auf den Daten der 37 Patientinnen, bei denen das Rezidiv zunächst einziges Zeichen der Tumorprogression war.

Die Abbildung zeigt, daß die Mehrzahl der Rezidive (51,4 %) innerhalb der ersten 18 Monate nach Operation und Bestrahlung auftrat. Nach 2 1/2 Jahren waren bereits 75,7 %, nach 3 1/2 Jahren 86,5 % und nach 5 Jahren 97,3 % aller Rezidive

Lokalisation	Anzahl aller Rezidive n = 57 (1oo %)	Anzahl derjenigen Rezidive, die das 1. Zeichen der TU-Progression darstellen n = 37 (1oo %)
Thoraxwand	35 (61,4 %)	23 (62,2 %)
Axilla	6 (1o,5 %)	5 (13,5 %)
supraklavikulär	4 (7 %)	3 (8,1 %)
parasternal	3 (5,3 %)	3 (8,1 %)
kombiniert	9 (15,8 %)	3 (8,1 %)

Tab. 11: Absolute und prozentuale Häufigkeit der einzelnen Rezidive

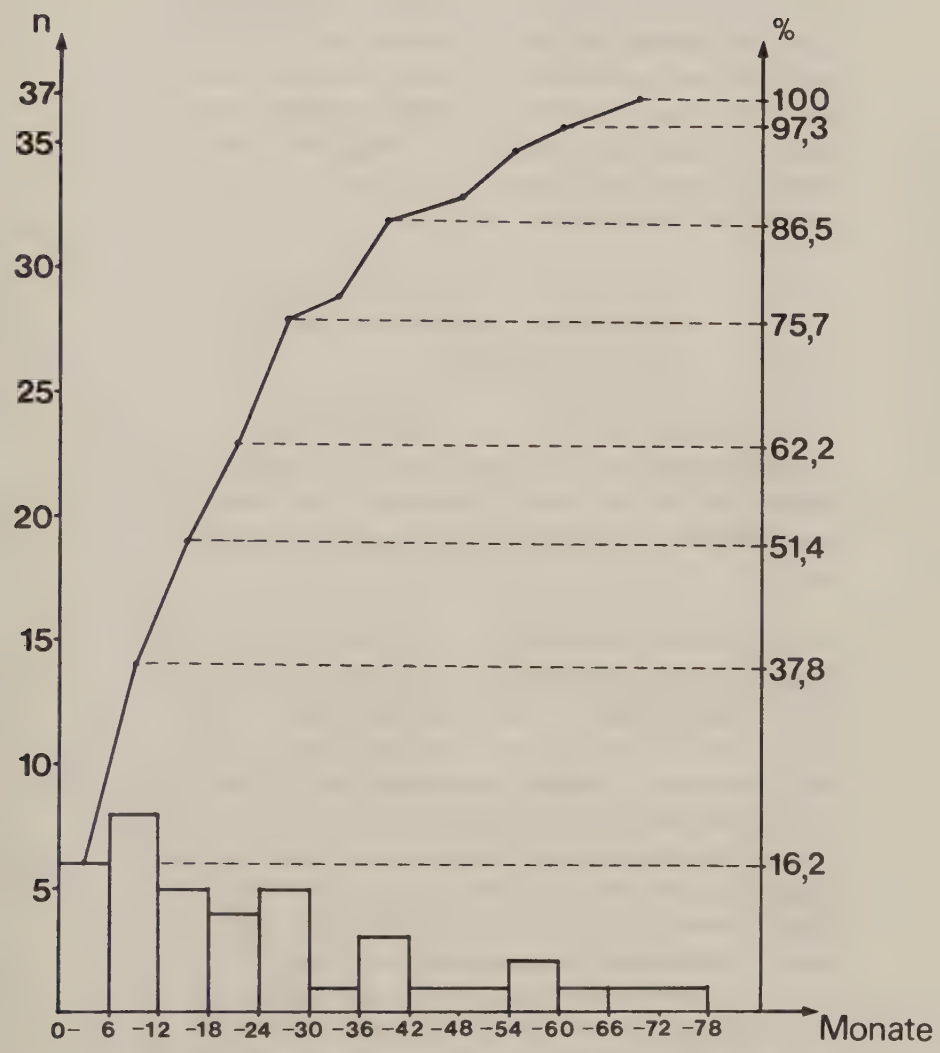


Abb. 1o: Abstand zwischen Operation und Auftreten des Rezidivs
n = Anzahl der Patientinnen

diagnostiziert worden. Dies deckt sich auch mit weiteren Angaben in der Literatur (4, 44, 84, 71). Mit zunehmendem Abstand von der Operation wird das Auftreten von Rezidiven immer seltener und damit unwahrscheinlicher. Trotzdem sind Spätrezidive vereinzelt noch nach 4o Jahren und mehr beobachtet worden (1).

3.2.2. ABHÄNGIGKEIT VOM STADIUM UND DER OPERATIONSMETHODE

Einen Zusammenhang zwischen Tumorstadium, Operationsmethode und Auftreten von Rezidiven, die als erstes und alleiniges Symptom einer Tumorprogression auftraten (n = 37), gibt Tabelle 12 wieder.

Der Vergleich zwischen den insgesamt durchgeführten Radikaloperationen (n = 12o/433 = 27,7 %) und eingeschränkten Radikaloperationen (n = 284/433 = 65,6 %) mit den bei den Rezidivpatienten durchgeführten (Radikaloperationen 9/37 = 24,3 %) und eingeschränkten Radikaloperationen n = 26/37 = 7o,3 %), zeigt keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Rezidivs und der Operationsmethode. Dies bestätigt sich auch, wenn man die einzelnen Tumorstadien untersucht (s. auch Tab. 9). DURST (15) fand bei einem Vergleich zwischen Radikaloperation und eingeschränkter Radikaloperation ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bei der Auftrittsrate der Mammakarzinomrezidive.

Stadium \ OP-Art	R n = 9	ER n = 26	A n = 1	M n = o	TU-E n = 1
pT1 No Mo	1/37	2/37	o	o	o
pTo-1 N1 Mo pT2 No-1 Mo	3/37	11/37	1/37	o	1/37
pT3-4 Nx Mo pTx N2-3 Mo	5/37	13/37	o	o	o
pTx Nx M1	o	o	o	o	o

Tab. 12: Rezidive, die als erstes und einziges Symptom der Tumorprogression auftraten, in Abhängigkeit von Stadium und der Operationsart

Schreitet die Grunderkrankung fort (bei 26 Patientinnen), so geschieht dies meist in relativ kurzer Zeit nach Behandlung des Rezidivs (Abb. 11).

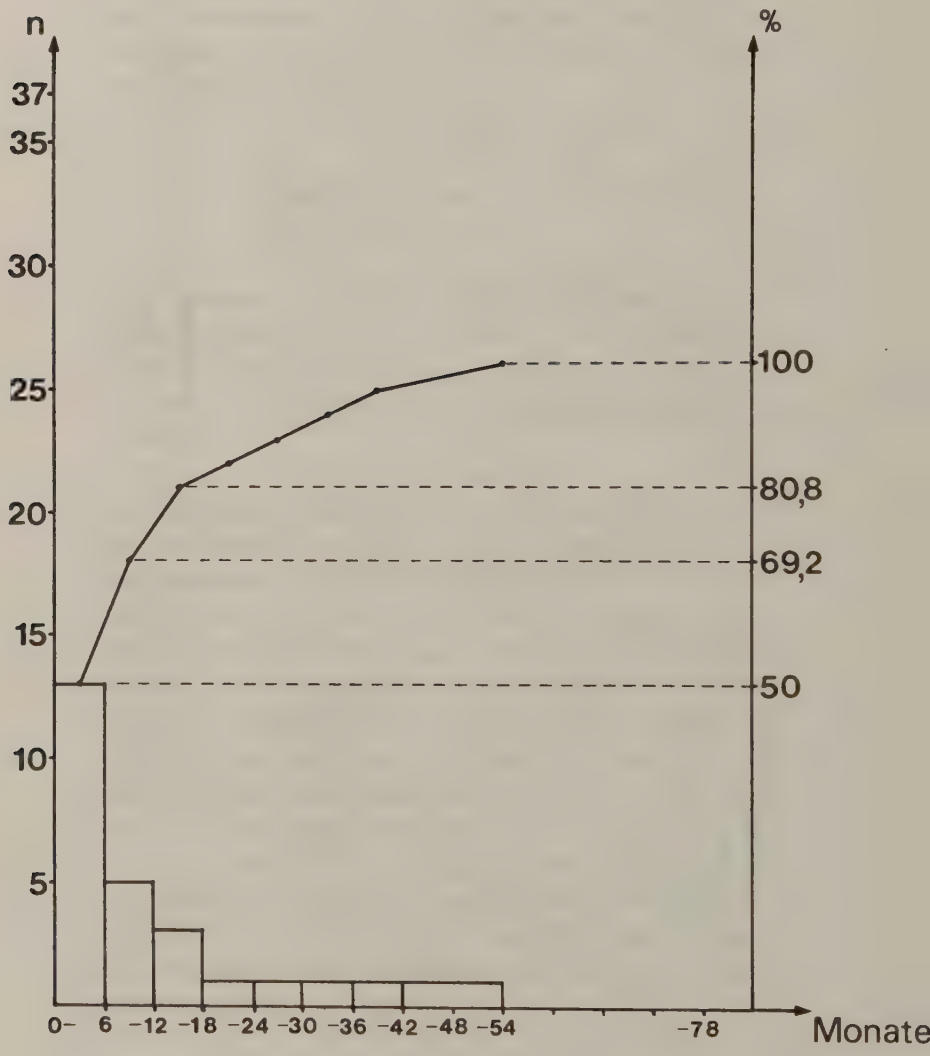


Abb. 11: Abstand zwischen Rezidiv und Auftreten krankheitsverschlimmernder Symptome oder Tod

Nach 6 Monaten war dies bei 5o %, nach 1 Jahre bei 69,2 % der Patientinnen der Fall. Die Daten aller 57 Patientinnen werden in Abbildung 1o berücksichtigt. Hier läßt der besonders enge zeitliche Zusammenhang zwischen Rezidiv und Fortschreiten der Erkrankung vermuten, daß das Rezidiv nicht Schrittmacher der Tumorprogression ist, sondern lediglich ein Ausdruck der schon zuvor eingetretenen Generalisierung.

Eine bereits eingetretene Fernmetastasierung wurde von DONEGAN (13) bei 45 % seiner Patientinnen mit Rezidiv oder bereits davor beobachtet. Bei seinem Kollektiv war ausschließlich eine Radikaloperation ohne Nachbestrahlung durchgeführt worden. Bei unseren radikal operierten Patientinnen bestand in 5o % der Fälle zwischen Rezidiv und Fernmetastasierung eine derartige Beziehung. Bei DONEGAN verstarben 46 % der Patientinnen innerhalb eines Jahres nach Auftreten des Lokalrezidivs, bei uns 38,9 %.

Daß sich das Rezidiv vorwiegend bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Primärtumor entwickelt (4), zeigt sich auch darin, daß dieser nur in 3 Fällen (8,1 %) kleiner als 2 cm (T1), in 43,2 % jedoch zwischen 2 und 5 cm (T2) groß war, in 48,6 % maß er 5 cm und mehr (T3, T4).

3.2.3. REZIDIVE UND BESTRAHLUNGSDOSIS

Die Patientinnen unserer Klinik wurden ausschließlich mit Herddosen von 4o Gy bzw. 5o Gy bestrahlt.

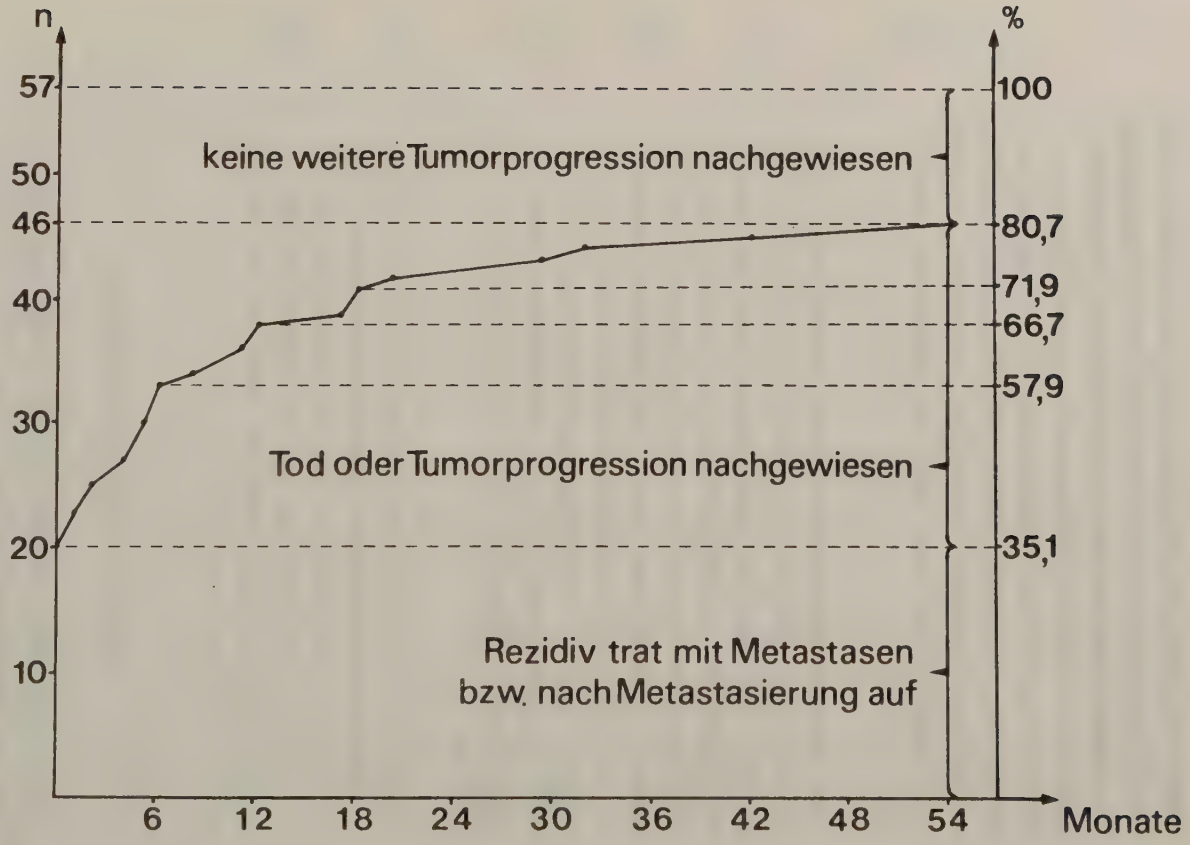


Abb. 12: n = Anzahl der Patientinnen, t = Abstand zwischen Rezidiv und Auftreten krankheitsverschlimmernder Symptome oder Tod

Im Stadium I wurden überwiegend 4o Gy verabreicht; im Stadium II hielten sich die Dosen von 4o Gy bzw. 5o Gy die Waage; im Stadium III wurde die höhere Dosis von 5o Gy bevorzugt. Tabelle 13a zeigt den Vergleich zwischen den Tumorstadien und den Operationsarten mit der jeweiligen Strahlendosis.

In Tabelle 13b ist zusätzlich das Auftreten der Rezidive unter den entsprechenden Bedingungen aufgeführt. Tabelle 13 c berücksichtigt allein die Thoraxwandrezidive.

Im Stadium I läßt die geringe Zahl von Rezidiven, die hier als alleiniges Erstsymptom auftraten, keine Rückschlüsse auf einen Zusammenhang zwischen Bestrahlungsdosis und Rezidivhäufigkeit zu. Im Stadium II, in dem 4o Gy bzw. 5o Gy gleich häufig verabreicht wurden, scheint bei gleicher Operationsart die höhere Dosis eine bessere Rezidivprophylaxe zu bewirken. Ein derartiger Zusammenhang wurde auch von FLETCHER gefunden (2o). Zum Vergleich bei Patientinnen im Stadium II, die nicht nachbestrahlt sondern nur radikal operiert wurden, fanden FROMMHOLD u. Mitarb. (25) in 34 % der Fälle Thoraxwandrezidive, ZUPPINGER (1) und eine kooperative Studie zahlreicher englischer Kliniken 35 % (24).

3.2.4. DAS REZIDIV IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER

Im folgenden soll untersucht werden, wie weit ein Zusammenhang zwischen Auftreten von Rezidiven als erstes und alleiniges Zeichen der Krankheits-

OP-Art / Dosis / Stadium	R		ER		A		M		TU-E	
	4o Gy n=46	5o Gy n=74	4o Gy n=131	5o Gy n=153	4o Gy n=9	5o Gy n=14	4o Gy o	5o Gy n=3	4o Gy n=1	5o Gy n=2
pT1 No Mo	18 (39,1%)	1 (1,4%)	47 (35,9%)	9 (5,3%)	3 (33,3%)	3 (21,4%)	o	o	1	1
pTo-1 N1 Mo pT2 No-1 Mo	26 (56,5%)	4o (54,1%)	73 (55,7%)	88 (57,7%)	6 (66,6%)	8 (57,1%)	o	3	o	1
pT3-4 Nx Mo pTx N2-3 Mo	2 (4,3%)	3o (4o,6%)	11 (8,4%)	55 (35,9%)	o	3 (21,4%)	o	o	o	o
pTx Nx M1	o	3 (4,1%)	o (o,7%)	1	o	o	o	o	o	o

Tab. 13a: gibt an, wieviele Patientinnen im jeweiligen Stadium bei den angewandten Operationsarten mit 4o Gy bzw. 5o Gy behandelt wurden

Stadium	OP-Art / Dosis	R		ER		A		M		TU-E	
		4o Gy	5o Gy	4o Gy	5o Gy	4o Gy	5o Gy	4o Gy	5o Gy	4o Gy	5o Gy
pT1 No Mo		1/18 (5,6%)	-	1/47 (2,1%)	1/9 (11,1%)	-	-	-	-	-	-
pTo-1 N1 Mo pT2 No-1 Mo		2/26 (7,7%)	1/4o (2,5%)	7/73 (9,6%)	4/88 (4,5%)	-	1/8 (12,5%)	-	-	-	1/1
pT3-4 Nx Mo pTx N2-3 Mo		-	5/3o (16,7%)	-	13/55 (26,6%)	-	-	-	-	-	-
pTx Nx M1		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 13b: Hier ist zusätzlich das Auftreten der Rezidive unter den entsprechenden Bedingungen aufgeführt (n = 37)

Stadium \ OP-Art / Dosis	R		ER		A		M		TU-E	
	4o Gy	5o Gy	4o Gy	5o Gy	4o Gy	5o Gy	4o Gy	5o Gy	4o Gy	5o Gy
pT1 No Mo	-	-	1/47	1/9	-	-	-	-	-	-
pTo-1 N1 Mo pT2 No-1 Mo	2/26	-	6/73	3/88	-	1/8	-	-	-	1/1
pT3-4 Nx Mo pTx N2-3 Mo	-	3/3o	-	5/55	-	-	-	-	-	-

Tab. 13c: berücksichtigt nur die Thoraxwandrezidive (n = 23)

progression und dem Alter bei Erstmanifestation besteht. Hierzu wurden die Patientinnen in 7 Altersgruppen aufgeteilt und der Altersverteilung die prozentuale Verteilung der Rezidive gegenübergestellt. Es zeigte sich, daß bei Patientinnen zwischen dem 5. und 6. Lebensjahrzehnt mit 11 % des operierten Krankenguts die relative Wahrscheinlichkeit an einem Tumorrezidiv zu erkranken am höchsten ist. Sie ist damit fast doppelt so groß wie bei den Patientinnen, die sich im 4., 7. oder 8. Lebensjahrzehnt befinden. Abbildung 13 zeigt, daß der Gipfel der Rezidivhäufigkeit ein Dezennium früher abfällt als derjenige des Zeitpunkts der Erstmanifestation.

3.3. METASTASIERUNG

3.3.1. METASTASEN UND PROGRESSION

Bei 1o1 (23,3 %) der Patientinnen kam es trotz intensiver lokoregionaler Behandlung zu einer Tumorprogression im Sinne einer Fernmetastasierung. Eine okkulte Mikrometastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist als wahrscheinliche Ursache anzunehmen. Daneben kommen auch unzureichende operative Entfernung des Primärtumors sowie nicht ausreichende Revision der Axilla mit Verbleib von Lymphknotenmetastasen sowie die Bestrahlung mit einer Dosierung, die nicht zur vollständigen Vernichtung verbliebener Tumorzellen geführt hat, in Frage. Wie schon in Kapitel 2.6.1. gesprochen, fanden SMART u. Mitarb. schon bei einem Primärtumor von weniger als o,5 cm Durchmesser in 17,2 % regionäre

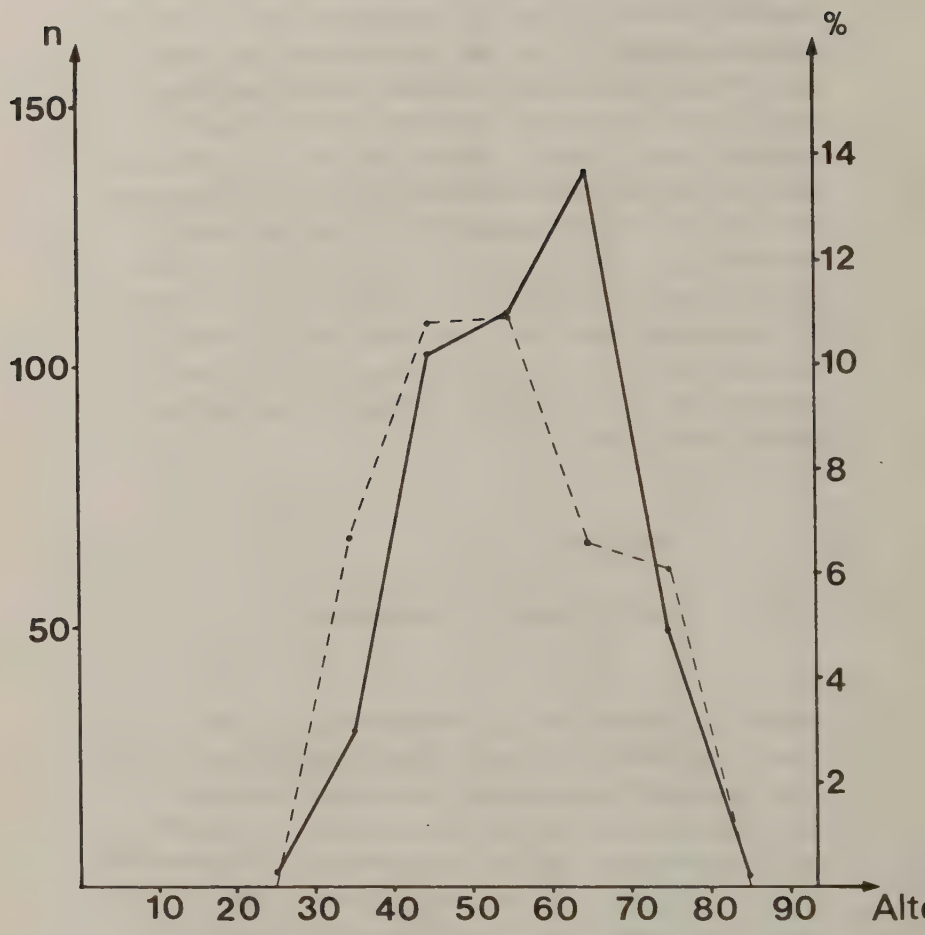


Abb. 13: ——— Altersverteilung bei Erstmanifestation
----- relative Auftrittswahrscheinlichkeit von Rezidiven in %

Metastasen. Im Tumorstadium T1 (2 cm) schon in 29,2 %. Inwieweit die regionalen Lymphknotenstationen eine effektive Barriere für die Tumorzelle bilden, ist noch umstritten. So behauptet FISCHER (18), daß zurückgelassene positive Lymphknoten keine erhöhte Frequenz von Fernmetastasen bewirken würden. Tabelle 14 zeigt die absolute Häufigkeit aller Metastasen in den betroffenen Organen. Unter "Sonstige" werden u.a. Hautmetastasen (nicht Thoraxwandrezidive) und Metastasen der anderen Mamma (nicht Zweitkarzinome) aufgeführt. 6omal traten Metastasen nur in einem Organsystem auf (Tab. 15a). In 41 Fällen waren Metastasen in mehreren Organen vorhanden. In Tabelle 15b werden die, welche die Erstmanifestation darstellten, bzw. welche zuerst diagnostiziert wurden, dargestellt. Bei 15 Patientinnen wurden Metastasen in mehreren Organen gleichzeitig diagnostiziert. Tabelle 15c zeigt diese synchron auftretenden Mehrfachlokalisationen.

Lokalisation	Knochen	Lunge	Leber	Hirn	sonst.
n=154 (1oo%)	61 (39,6%)	42 (27,3%)	24 (15,6%)	8 (5,2%)	13 (12,3%)

Tab. 14: Häufigkeit aller Metastasen in den betroffenen Organen

	Lokalisation	Knochen	Lunge	Leber	Hirn	sonst.
Tab. 15a	n = 6o	28	2o	6	1	5
Tab. 15b	n = 26	12	6	1	2	5
Tab. 15c	n = 33	11	6	9	3	4

Tab. 15a: Metastasen, die nur in einem Organsastem auftraten

Tab. 15b: Metastasen, die eine Erstmanifestation darstellten

Tab. 15c: Metastasen, die gleichzeitig in mehreren Organen auftraten

Als erstes Zeichen einer Fernmetastasierung traten 51mal (42,3 % aller Metastasen) Knochenmetastasen auf, gefolgt von Lungenmetastasen bei 32 (26,9 %) Patientinnen. Alle anderen Manifestationsorte waren in 3o,3 % betroffen. Abbildung 14 zeigt die relative Verteilung der Erstmanifestationsorte. Hierbei wird auch besonders deutlich, wie wichtig Knochenszintigramme bei den betroffenen Patientinnen im Rahmen des Tumornachsorgeprogrammes sind.

19mal stellte das Rezidiv das erste Zeichen der Krankheitsprogression dar. Bei 13 Patientinnen wurde lokale Metastasierung und Fernmetastasierung parallel beobachtet. Nur in 7 Fällen wurden Fernmetastasen vor Auftreten eines Tumorrezidivs gefunden. Dies läßt sich schon allein dadurch erklären, daß der durchschnittliche Zeitabstand

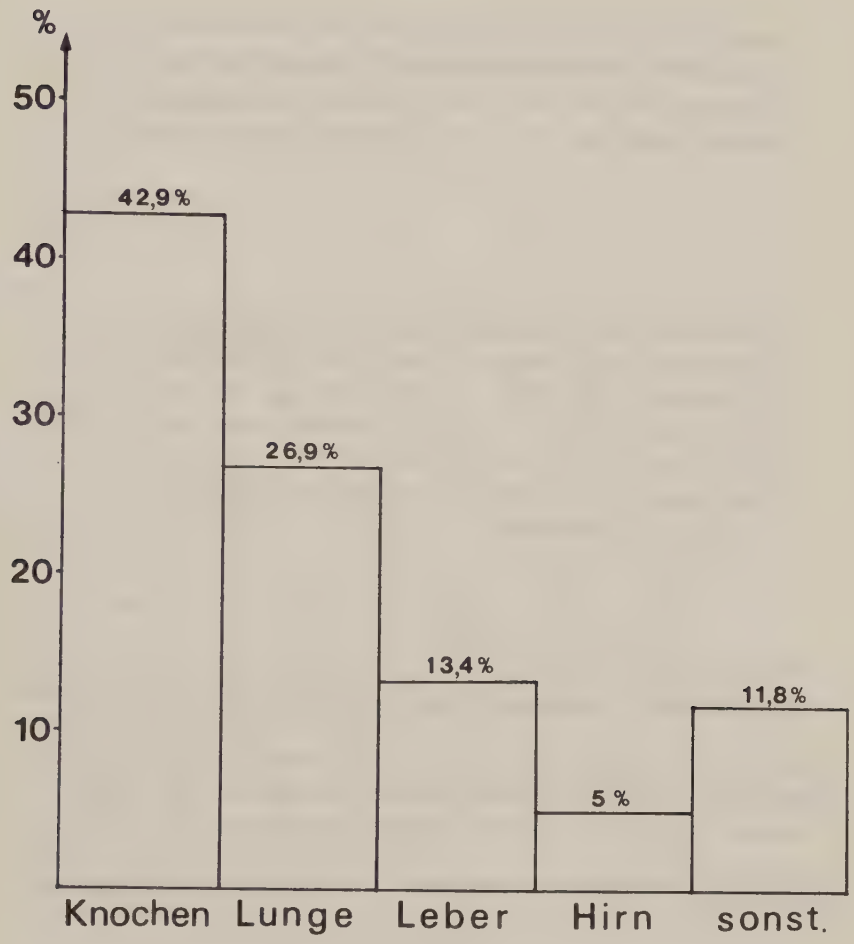


Abb. 14: Prozentuale Verteilung der Metastasen auf die Organe, die die Erstmanifestationsorte der Filialisierung darstellen

zwischen Operation und Diagnose der Metastasen 33 Monate, der der Rezidive 25 Monate betrug. Tabellen 16a und 16b führen diese Zeitabstände in Abhängigkeit von der Lokalisation auf.

Lokalisation	Knochen	Lunge	Leber	Hirn
Metastasen	34	32	3o	27

Tab. 16a: Zeitabstand zwischen OP und Metastasen in Monaten

Lokalisation	Thoraxwand	Axilla	supra-klavikulär	parasternal
Rezidive	25	22	24	25

Tab. 16b: Zeitabstand zwischen OP und Rezidiv in Monaten

Die relative Häufigkeit aller Metastasen des Patientenguts von 433 Patientinnen im Verlauf einer 5-jährigen Beobachtungszeit wird in Tabelle 17 und Abbildung 15 veranschaulicht. Im Verlauf der ersten 1 1/2 postoperativen Jahre werden Lungen- und Lebermetastasen sowie Metastasen anderer Lokalisation etwa gleich häufig beobachtet. Hirn-

metastasen findet man während des ersten Jahres nicht, während Knochenmetastasen als Erstmanifestationen über den gesamten Zeitraum von 5 Jahren dominierten.

Lokalisation \ Jahre	o-1	1-2	2-3	3-4	4-5
Knochen (%)	2,3	3,2	2,3	2,5	3
Lunge (%)	1,2	2,5	2,8	1,8	o,9
Leber (%)	1,4	1,8	o,2	o,7	1,4
Hirn (%)	-	o,5	-	1,2	o,2
sonst. (%)	1,6	o,7	o,5	o,2	o,9

Tab. 17: Auftreten von Metastasen im Verlauf einer 5-jährigen Beobachtungszeit (n = 433 = 1oo %)

Berechnet man die Häufigkeiten mit denen Metastasen und Rezidive als erste Zeichen einer Tumorprogression innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 5 Jahren auftraten, zeigt sich, daß sich im Laufe des ersten Jahres bereits 37,8 % der Rezidive (s. auch Abb. 1o) und 22,7 % der Fernmetastasen manifestierten. Während die Wahrscheinlichkeit,

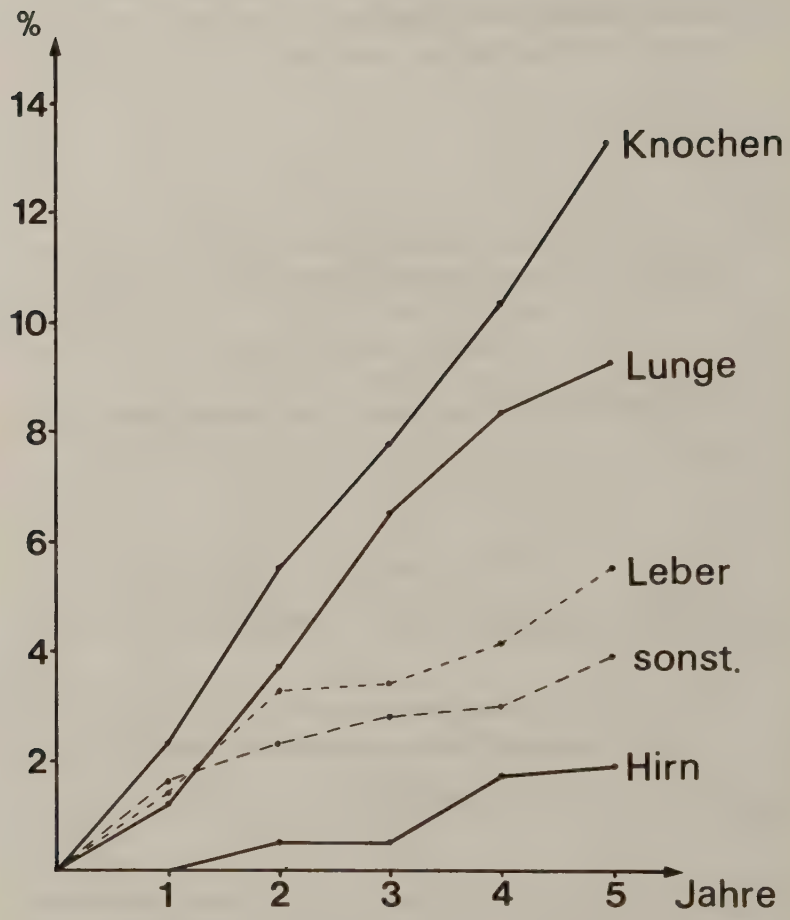


Abb. 15: Auftreten von Metastasen im Verlauf einer 5-jährigen Beobachtungszeit

ein Rezidiv zu bekommen innerhalb der ersten 4 Jahre ständig abnimmt (nach 4 und 5 Jahren beträgt diese jeweils 8,1 %), trifft dies für die hämatogene Fernmetastasierung nicht in gleicher Weise zu. Bis zu etwa 2,5 Jahre nach Primärbehandlung überwiegt das Auftreten von Rezidiven, danach sind Fernmetastasen wahrscheinlicher (Tab. 18, Abb. 16).

t (Jahre)	1	2	3	4	5
Metastasen (%)	22,7	22,7	19,3	14,3	16,8
Rezidive (%)	37,8	24,3	16,2	8,1	8,1

Tab. 18: Vergleich zwischen dem Auftreten von Metastasen und dem von Rezidiven während der ersten 5 Jahre nach Operation

3.3.2. FERNMETASTASIERUNG IN ABHÄNGIGKEIT VON DER LOKALISATION DES PRIMÄRTUMORS

Von den 433 Primärtumormanifestationen sind 184 (42,5 %) im oberen äußeren Quadranten lokalisiert. Diese Tumoren bildeten 31,2 % aller Metastasen. In 73,9 % aller Fälle wurde bei dieser Lokalisation der Muttergeschwulst keine

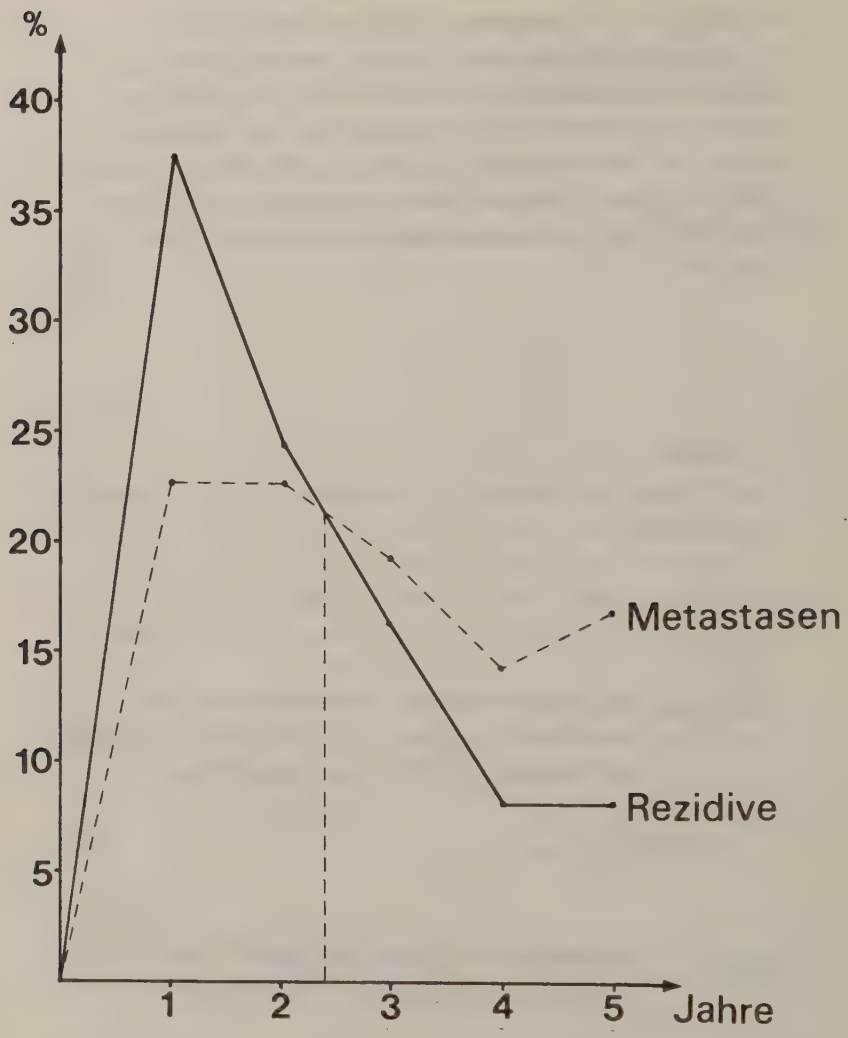


Abb. 16: Auftreten von Metastasen und Rezidiven während der ersten 5 Jahre nach Operation

Lokalisation	Primär-TU n_P =433 (=1oo%)	Metastasen bei n_M =154 (=1oo%)	keine Metastasen (jeweiliges n_P =1oo%)	Knochen	Lunge	Leber	Hirn	sonst.
oben innen	52 (12)	1o (6,5)	42 (8o,8)	4	4	3	1	1
oben Mitte	41	14 (9,1)	27 (65,9)	6	6	6	o	2
oben außen	184 (42,5)	48 (31,2)	136 (73,9)	16	17	7	o	8
retromamillär	42 (9,7)	23 (14,9)	19 (45,2)	1o	4	2	3	4
außen Mitte	27 (6,2)	9 (5,8)	18 (66,7)	6	2	1	o	o
außen unten	39 (9)	19 (12,3)	2o (51,3)	6	6	3	2	2
unten Mitte	19 (4,4)	11 (7,4)	8 (42,1)	6	3	1	1	o
unten innen	26 (6)	19 (12,3)	7 (26,9)	7	6	4	1	1
innen Mitte	3 (o,7)	1 (o,6)	2 (66,7)	o	o	o	o	1

Tab. 19: Absolute und prozentuale Häufigkeiten von Primärtumoren und Metastasen in Abhängigkeit von der Lokalisation. In der dritten Spalte gibt die Zahl in Klammern die relative Häufigkeit an, bei der es bei entsprechender Lokalisation des Primärtumors zu keiner Metastasierung gekommen ist.

Fernmetastasierung gefunden. Von den Patientinnen mit Tumoren im oberen inneren Quadranten blieben sogar 8o,8 % metastasenfrei. Im Gegensatz hierzu wurde bei den 26 Tumoren (6 %) des unteren inneren Quadranten in 12,3 % eine Filialisierung beobachtet. Nur 26,9 % dieser Patientinnen blieben frei von Tochtergeschwülsten (Tab. 19).

Teilt man die Mamma in eine äußere, innere, obere sowie eine untere Hälfte und in einen retromamillären Bezirk und untersucht die relativen Häufigkeiten der ossären und pulmonalen Tochtergeschwülste als bevorzugte Metastasierungsform in Abhängigkeit von der Lokalisation der Primärtumoren, zeigt sich, daß zwischen innerer und äußerer Hälfte keine signifikanten Unterschiede bestehen, wohl aber zwischen oberer und unterer Hälfte (Tab. 2o). Die Prognose für Tumoren der unteren Brusthälfte im Hinblick auf die Rate der zu erwartenden Fernmetastasen scheint somit deutlich schlechter zu sein (unten : oben = 2,4 : 1).

3.3.3. METASTASEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM STADIUM UND OPERATIONSMETHODE

Inwieweit sich die Radikalität der operativen Tumorelimination bei entsprechendem Stadium auf die Filialisierung auswirkt, wird in Tabelle 21 verglichen. Es wurden nur Metastasen berücksichtigt, die als Erstmanifestationen bzw. als alleinige Tumorprogressionszeichen gefunden wurden (n = 119).

Bei den Patientinnen, die radikal operiert wurden (n = 12o), traten in 31,7 % Fernmetastasen auf;

Lokalisation PT / Lokalisation Metastasen	obere Quadranten	untere Quadranten	retromamillär	innere Quadranten	äußere Quadranten
Knochen (%)	9,4	22,6	23,8	13,6	11,2
Lunge (%)	7,6	17,9	9,5	8,6	1o,5

Tab. 2o: Prozentuale Häufigkeit bei entsprechender Lokalisation des Primärtumors (PT) Knochen- bzw. Lungenmetastasen zu bekommen

OP-Art / Stadium	R n = 38	ER n = 78	A n = 2	M n = o	TU-E n = 1
pT1 No Mo	-	4/119	-	-	-
pTo-1 N1 Mo pT2 No-1 Mo	23/119	48/119	1/119	-	1/119
pT3-4 Nx Mx pTx N2-3 Mx	15/119	26/119	1/119	- -	- -
pTx Nx M1	-	-	-	-	-

Tab. 21: Metastasen, die als Erstmanifestation bzw. alleinige Zeichen einer Tumorprogression gefunden wurden, in Abhängigkeit vom Stadium und der Operationsart (n = 119)

bei den eingeschränkt radikal operierten (n = 284) in 27,5 %. Vergleicht man die einzelnen Stadien miteinander, so zeigt es sich auch hier, daß mehr Radikalität die Auftrittswahrscheinlichkeit von Fernmetastasen nicht zu senken vermag. Im Stadium II wurde eine Filialisierung bei den radikal operierten Patientinnen (n = 68) in 33,8 %, bei den eingeschränkt radikal operierten (n = 16o) in 3o % beobachtet. Im Stadium III verhielten sich die Häufigkeiten sogar wie 5o % : 38,8 %. Bei 82 Patientinnen (68,9 %) fanden sich in den regionären Lymphknoten (vorwiegend axillär) bereits zum Zeitpunkt der Operation Metastasen; 37mal (31,1 %) waren nach dem histologischen Befund die Lymphknoten frei von Tochtergeschwülsten und zeigten lediglich einen Sinuskatarrh. Wie stark die Prognose vom Befall der regionären Lymphknoten abhängt wird auch deutlich, wenn man errechnet, wie häufig es bei Patientinnen mit bzw. ohne Lymphknotenmetastasen bei Primärbehandlung zu Fernmetastasen kommt:

Von 258 Patientinnen im Stadium pNo entwickelten sich bei 37 (14,3 %) Tochtergeschwülste; von 175 Patientinnen im Stadium pN1-3 in 82 Fällen (46,9 %).

3.3.4. METASTASEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER

Im folgenden Kapitel werden der Kurve der Altersverteilung bei Therapiebeginn die relativen Häufigkeiten der Fernmetastasierung im jeweiligen Dezenium gegenübergestellt. Bei den Metastasen

wurden nur diejenigen berücksichtigt, welche als Erstmanifestationen auftraten (n = 119). Während die Altersverteilung im 5. bis einschließlich 7. Lebensjahrzehnt einen Häufigkeitsgipfel aufweist, scheint die Wahrscheinlichkeit an Tumormetastasen zu erkranken bei jüngeren Patientinnen (2o-4o Jahre) und alten Frauen (8o Jahre und älter) erhöht zu sein (Abb. 17).

3.4. BILATERALE MAMMAKARZINOME

3.4.1. ZWEITKARZINOME UND PROGRESSION

Für Patientinnen mit Mammakarzinom besteht ein erhöhtes Risiko an einem malignen Tumor der kontralateralen Brust zu erkranken. FRANKEN et al. (23) fanden dies in 3,2 %, KOCH und VOSS (47) in 5,1 %, PREMINGER et al. (61) in 4,83 % ihres Patientengutes. Bei unseren 433 Patientinnen entwickelte sich in 2o Fällen (4,6 %) ein Karzinom in der verbliebenen Brust. Die Erfassung geschah anhand der regelmäßigen Kontrollmammographie im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen. Die Behandlung erfolgte durch Operation und stadiengerechte Nachbestrahlung in der für das Erstkarzinom geschilderten Art.

Das Durchschnittsalter dieser 2o Patientinnen betrug zum Zeitpunkt der Behandlung des Erstkarzinoms 6o,1 Jahre und liegt damit nur um 3,5 Jahre über dem des Gesamtkollektivs. Bei 18 der 2o Patientinnen (9o %) war der Tumor der kontralateralen Brust histologisch vom gleichen Typ wie der des Erstkarzinoms.

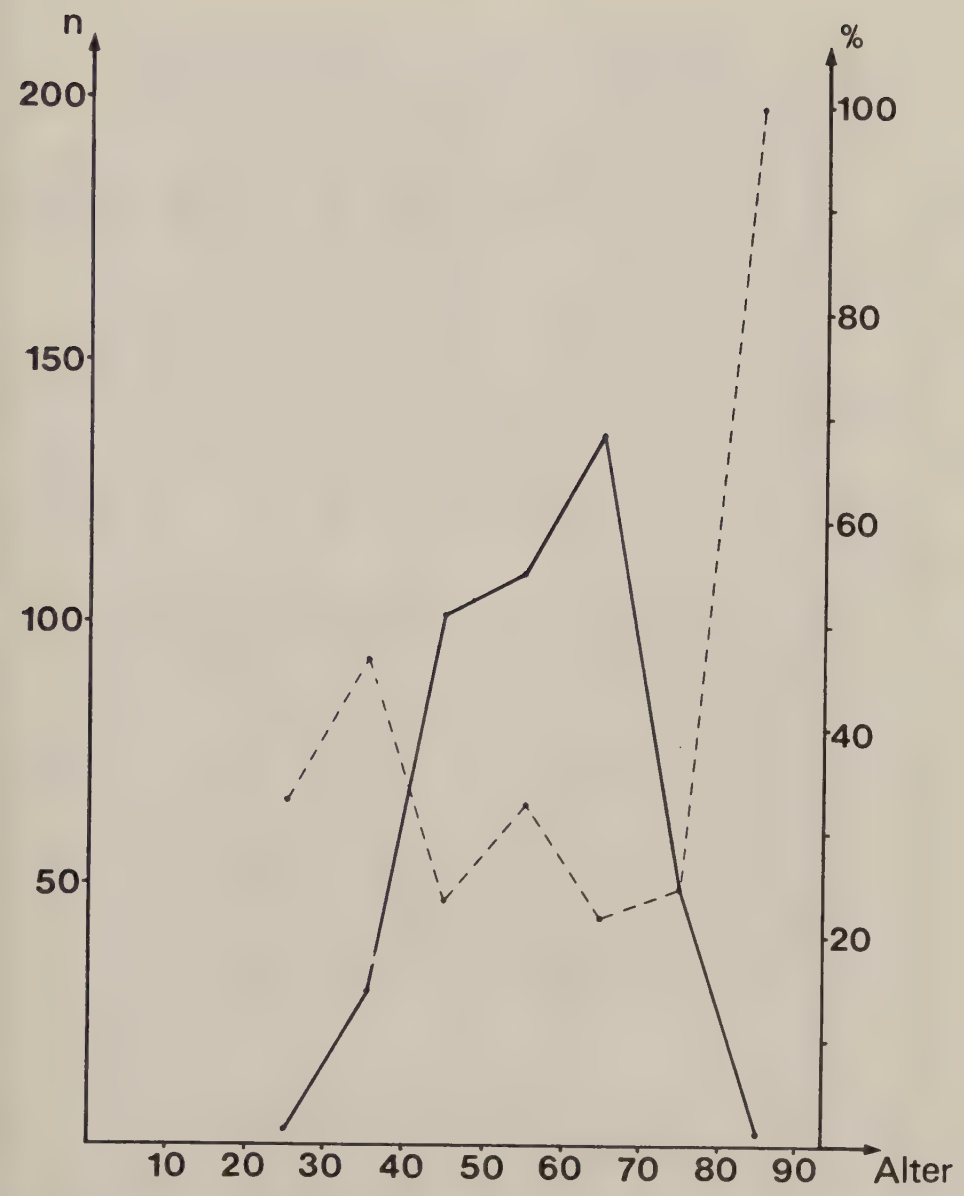


Abb. 17: ——— Altersverteilung bei Erstmanifestation
------ prozentuale Auftrittswahrscheinlichkeit von Metastasen

Bei 6 der 2o Patientinnen (3o %) wurden Erst- und Zweitkarzinome simultan diagnostiziert und entsprechend zeitversetzt operiert und nachbestrahlt. Bei 5 Patientinnen (25 %) trat das Karzinom auf der Gegenseite innerhalb der ersten 2 Jahre nach der ersten Operation auf. Damit hatte sich nach 24 Monaten in 55 % das bilaterale Mammakarzinom manifestiert. 7 der 2o Patientinnen sind inzwischen verstorben (35 %). In 1o Fällen konnte bisher keine weitere Tumorprogression nachgewiesen werden. Die Patientinnen sind zwischen 8 Monaten und 7 Jahren nach Diagnose und Therapie des Tumors der kontralateralen Seite in Beobachtung. 6 Patientinnen davon länger als 5 1/2 Jahre (Abb. 18).

4 der 2o Patientinnen (2o %) hatten bei Diagnose des kontralateralen Tumors anderweitige Metastasen. 3 Patientinnen innerhalb der letzten 2 Jahre vor Entdeckung des zweiten Karzinoms. Fernmetastasen und Tumor in der verbliebenen Mamma wurden in einem Fall gleichzeitig diagnostiziert. Bei den verbliebenen 16 Patientinnen, bei denen die Tumormanifestation der kontralateralen Brust zunächst ein isoliertes Ereignis darstellte, entwickelten 6 in der Folgezeit tumorverschlimmernde Symptome oder verstarben, 5 davon innerhalb der ersten 6 Monate nach dem Zeitpunkt der Diagnose des Zweitkarzinoms (Abb. 19).

3.4.2. ZWEITKARZINOME IN ABHÄNGIGKEIT VOM STADIUM

9 der 1o Patientinnen, die bisher ohne jede weitere Tumorprogression in Beobachtung stehen, waren dem

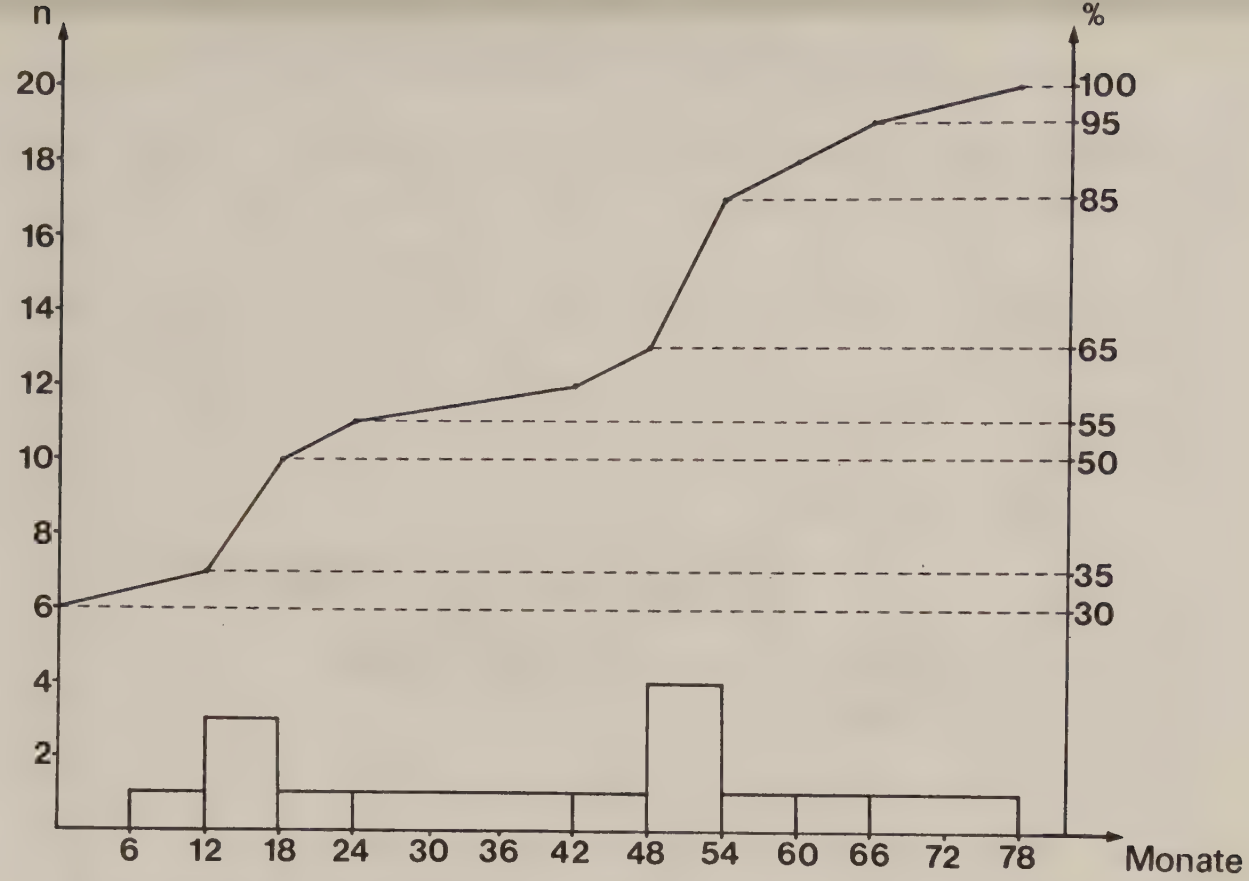


Abb. 18: n = Anzahl der Patientinnen; t = Zeitabstand zwischen Operation der ersten Mamma und Diagnose der kontralateralen Tumormanifestation

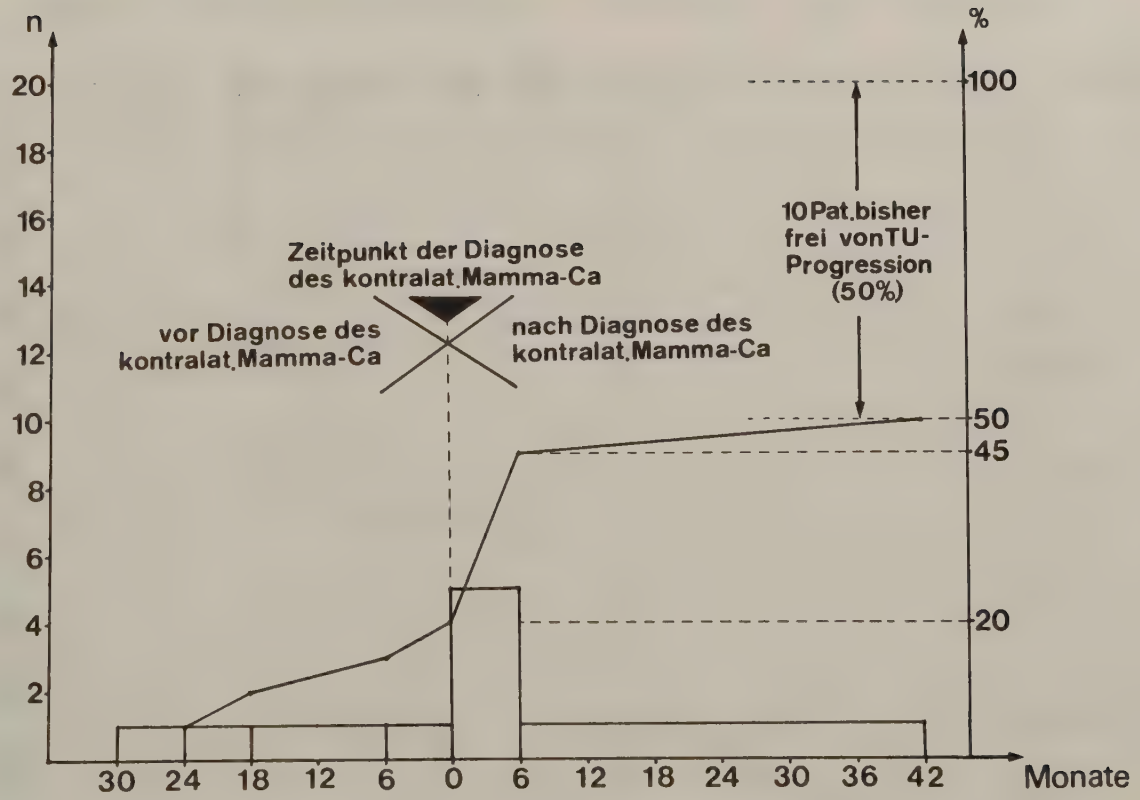


Abb. 19: n = Anzahl der Patientinnen; t = Zeitabstand zwischen Diagnose des kontralateralen Mammakarzinoms und anderer Tumor-

TNM-Stadium pTx pNo pMo zuzuordnen. Nur eine Patientin hatte histologisch nachgewiesene Lymphknotenmetastasen (pN1-3). 9 der 1o Patientinnen, welche inzwischen an krankheitsverschlimmernden Symptomen leiden bzw. verstarben, waren bei der Operation im Stadium pTx pN1-3 pMo; nur in einem Fall konnte man keine Lymphknotenbeteiligung nachweisen (Tab. 22).

pT \ pN	Pat. mit 2. Ca. n = 2o		Pat. ohne weitere Tumorprogression n = 1o		Pat. mit Tumorprogression n = 1o	
	o	1-3	o	1-3	o	1-3
1	4	1	4	o	o	1
2	3	5	3	1	o	4
3	3	1	2	o	1	1
4	o	3	o	o	o	3

Tab. 22: Stadium des primären Tumors bei 2o Patientinnen mit bilateralem Mammakarzinom

3.5. WESENTLICHE STRAHLENFOLGEN

3.5.1. ARMÖDEM

Die häufigste Nebenerscheinungen der Therapie des Mammakarzinoms stellt das Armödem dar. Der ge-

störte Lymphabfluß kann durch eine lokale Metastasierung, durch chirurgische Zerstörung der Lymphbahnen bei der operativen Entfernung der Brust (7, 26, 37) und infolge der postoperativen Bestrahlung durch Dosisinhomogenität im Überschneidungsbereich mehrerer Strahlenbündel bei der additiven Mehrfeldertechnik begründet sein. Von mehreren Autoren wird auch auf die Bedeutung einer venösen Komponente hingewiesen 2, 7, 27, 38, 8o). GREGL (26) betrachtet das Armödem als selbständige Erkrankung, die anscheinend unabhängig von der Art der durchgeführten Therapie bei nahezu jeder zweiten Frau aufzutreten pflegt. Er teilt die Lymphödeme in drei Schweregrade ein:

1. Leichtes Ödem: Umfangsdifferenz zum gesunden Arm 1-2 cm.
2. Mittelschweres Ödem: Umfangsdifferenz zum gesunden Arm 2-6 cm.
3. Schweres Ödem: Umfangsdifferenz zum gesunden Arm mehr als 6 cm.

Bei unserem Krankengut von 433 Patientinnen entwickelte sich bei 26o Patientinnen (6o %) ein Armödem. Einen Vergleich mit denen von GREGL gefundenen Werten zeigt Tab. 23.

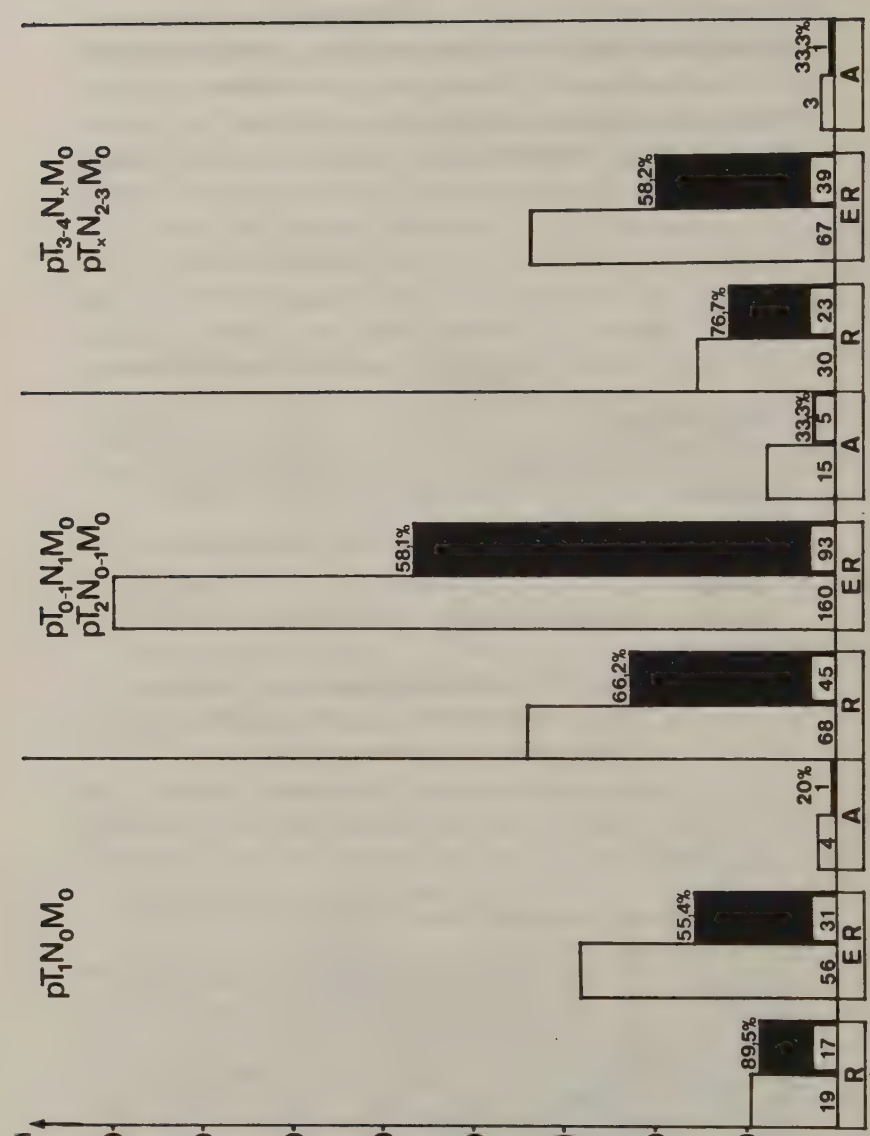
Das leichte Ödem ist etwa doppelt so häufig, das mittelschwere Lymphödem etwa dreimal so häufig wie das schwere Ödem (Tab. 23). Mittelschwere und schwere Ödeme sind in 39,7 % aller 433 Patientinnen beobachtet worden. Die meisten Armödeme (7o %) erstrecken sich über eine Umfangsdifferenz von 1,5 bis 4 cm. Die Ödeme bis 2 cm sind im Stadium I und II ebenso häufig wie jene zwischen 2,1 und 4 cm,

die im Stadium III deutlich überwiegen. Oberarmumfangsdifferenzen über 6 cm wurden bei Patientinnen im Tumorstadium pT1 pNo pMo in 4,9 % beobachtet. Im Stadium II waren es 12,1 % und im Stadium III 8 % der operierten Patientinnen, die ein schweres Lymphödem bekamen.

Schweregrade	eigene Pat. mit Lymphödem n = 26o (%)	nach GREGL n = 486 (%)
leicht	88 (33,8)	171 (35,2)
mittelschwer	13o (5o)	225 (46,3)
schwer	42 (16,2)	9o (18,5)

Tab. 23: Absolute und prozentuale Verteilung der Schweregrade des sekundären Lymphödems bei Mammakarzinom

Ein deutlicher Zusammenhang ergibt sich zwischen Radikalität der Operation und dem Auftreten von Armödemen. Die Auftrittshäufigkeit der Lymphödeme betrug bei der Radikaloperation 77,5 %, bei der eingeschränkten Radikaloperation 57,2 % und bei der Ablatio mammae 28,9 %. Abbildung 2o gibt die absoluten Häufigkeiten der Operationsarten und der dabei auftretenden Armödeme für die einzelnen Tumorstadien wieder.


n
160
140
120
100
80
60
40
20
pT1N0M0
pT0-1N1M0
pT2N0-1M0
pT3-4NxM0
pTxN2-3M0
19
17
89,5%
R
56
31
55,4%
ER
4
1
20%
A
68
45
66,2%
R
160
93
58,1%
ER
15
5
33,3%
A
67
30
76,7%
R
67
39
58,2%
ER
3
1
33,3%
A

Legende Abb. 2o:

n = Anzahl der Patientinnen
R = Radikaloperation, ER = eingeschränkte Radikaloperation, A = Ablatio mammae

= Anzahl der mit der jeweiligen Operationsart behandelten Patientinnen

= Anzahl der dabei auftretenden Armödeme

In allen Tumorstadien ist die relative Häufigkeit, daß sich ein Armödem entwickelt, bei der eingeschränkten Radikaloperation etwa gleich hoch (55,4 % bis 58,2 %). Im Stadium pT1 No Mo wird besonders deutlich, inwieweit sich die Radikalität der Operationsmethode auf die Ausbildung eines Lymphödems auswirkt. Bei noch nicht weit fortgeschrittener Tumorausbreitung entwickeln sich in 89,5 % Armödeme bei den Patientinnen, die radikal operiert wurden. In den anderen Stadien wird ein derart hoher Wert nicht mehr erreicht. Man kann davon ausgehen, daß hier neben der Operationstechnik die Progredienz des Tumorleidens sowie die höheren Bestrahlungsdosen die Ausbildung der Lymphödeme beeinflußt haben.

Das Lymphödem soll in o,3 % der Wegbereiter für die Ausbildung eines Erysipels sein 427). Das Erysipel stellt einen das Ödem komplizierenden Faktor dar, da es wiederum die Ödemneigung verstärken kann. Damit entsteht ein Circulus vitiosus. In unserem Krankengut wurde das Erysipel einmal (o,2 %) beobachtet. Die Zahl der betroffenen Frauen ist wahrscheinlich größer, da die Entzündung in einigen Fällen blande oder atypisch verlaufen kann. Deshalb ist es äußerst wichtig, daß man im Rahmen der Nachsorge ein sich bildendes Lymphödem soweit als möglich therapiert, um der Bildung eines Erysipels vorzubeugen und andererseits ein vorhandenes Erysipel ausreichend antibiotisch behandelt, um eine weitere Vernarbung der restlichen Lymphbahnen und damit eine Verstärkung des Armödems zu verhindern.

3.5.2. POSTTHERAPEUTISCHE PLEXUS-BRACHIALIS-ERKRANKUNG

Für die Plexus-brachialis-Schädigung werden Strahlendosis, Feldüberschneidungen bei der Bestrahlungstherapie (57), Operationsmodalität sowie erhöhter Druck im Gewebe durch Lymphödem, Hyperämisierung und Hyperhydratation verantwortlich gemacht (81).

Das klinische Bild entwickelt sich langsam mit bohrenden und stechenden Schmerzen des Armes. Objektive und subjektive Sensibilitätsstörungen können vorhanden sein. In späteren Stadien können motorische Ausfälle unterschiedlicher Ausprägung bis hin zur totalen Plexuslähmung hinzukommen. HERING (37) fand bei 5 % seines Patientenguts, welches adäquat zu unserem mit Kobalt 6o zwischen 4o und 5o Gy bestrahlt wurde, Schädigungen des Plexus brachialis. Von unseren 433 Patientinnen waren es 2o (4,6 %) mit entsprechenden Beschwerden. Die Schädigung des Plexus brachialis wurde bei allen neurologisch verifiziert.

2 Jahre nach Bestrahlungsende waren 2o %, nach 3 1/2 Jahren 55 % und nach 5 Jahren 9o % der Plexusläsionen diagnostiziert (Abb. 21). Ein eindeutiger Häufigkeitsgipfel konnte nicht gefunden werden.

Der durchschnittliche Abstand zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn betrug bei allen 433 Patientinnen 34 Tage. Bei 5 der Patientinnen mit Plexusparesen (2o %) war dieses Intervall kleiner als 2o Tage, bei 8 Patientinnen (4o %) kleiner als

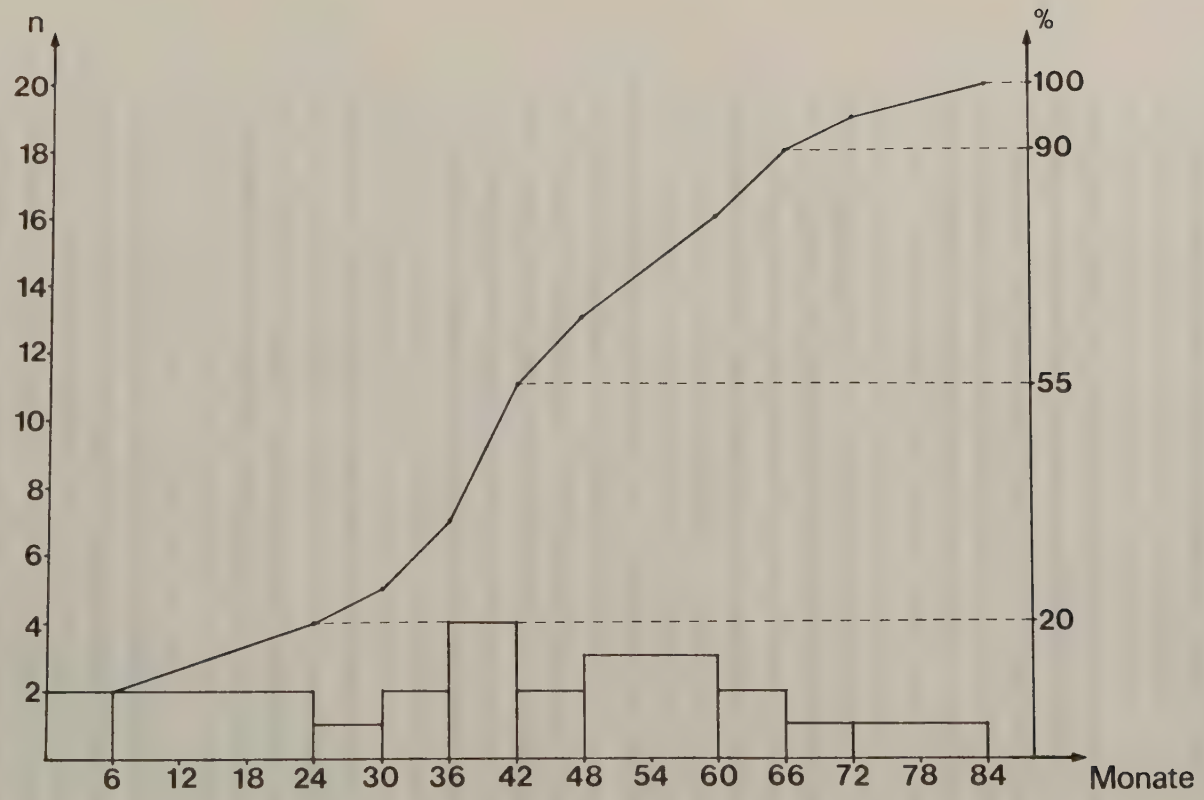


Abb. 21: n = Anzahl der Patientinnen mit einer Armplexusläsion
t = Zeitabstand zwischen Operation und Diagnose der Armplexusläsion

3o Tage. HERING (37) fand ebenfalls deutlich mehr Armplexusparesen in einer Patientengruppe mit kurzem Zeitabstand zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn.

Zum Einfluß der Bestrahlungsdosis kann gesagt werden, daß von den 2o betroffenen Patientinnen 17 (85 %) mit 5o Gy; 3 (15 %) mit 4o Gy bestrahlt wurden. Wenn man zusätzlich die Möglichkeit einer Überschneidung des axillären und supraklavikulären Strahlenfeldes aufgrund der Strahlendivergenz berücksichtigt (57), scheint die höhere Strahlendosis die Ausbildung von Plexusschädigungen zu begünstigen.

11 der Patientinnen (55 %) mit Plexusläsion wurden eingeschränkt radikal, 9 (45 %) radikal operiert. Setzt man diese Zahl zu den insgesamt eingeschränkt radikal Operierten (n = 284) und radikal Operierten (n = 12o) in Relation, so entwickelten die Patientinnen, welche radikal operiert wurden mit 7,5 % doppelt so häufig eine Plexusparese als jene, die weniger radikal operiert wurden (3,9 %). HERING (37) spricht ebenfalls von einem auffallenden Einfluß der Operationstechnik. Die genaue Ursache hierfür ist nicht ganz geklärt, da beide beschriebenen Operationstechniken im Gegensatz zur Ablatio mammae und Mastektomie eine Ausräumung der axillären Lymphknoten en bloc beinhalten.

Ob ein Armödem eine Plexusschädigung begünstigt, oder ob es nur durch dieselbe Noxe mit kürzerer Latenzzeit entsteht, ist ungeklärt. Von unseren 2o Patientinnen mit einer Schädigung des Armplexus hatten 5o % keine bzw. ein leichtes Ödem bis 2 cm

Umfangsdifferenz. Jeweils 25 % der Patientinnen hatten mittelschwere und schwere Ödeme.

5o % der Patientinnen mit Plexus-brachialis-Schädigungen waren bei der Operation zwischen 4o und 5o Jahre alt; jedoch befanden sich nur 23,6 % aller Patientinnen in diesem Lebensjahrzehnt. Somit bekam beinahe jede 1o. Frau (9,8 %), die im 5.Dezennium an einem Mammakarzinom erkrankte, zusätzlich eine Läsion des Armplexus. Im 6. Lebensjahrzehnt waren es noch 6,4 %. Bei den 137 Patientinnen im 7. Dezenium wurde nur in 1,5 % der Fälle eine Schädigung des Plexus brachialis beobachtet. Der Altersgipfel der Patientinnen mit Plexusschädigung liegt um 2 Jahrzehnte unter dem, der von den Tumormanifestationen gebildet wird (Abb. 22).

4. DISKUSSION

Von den in den Jahren 1974 bis einschließlich 1976 am Medizinischen Strahleninstitut Tübingen bestrahlten Patientinnen, bilden 433 Patientinnen die Grundlage dieser Studie. Davon waren 8o,6 % zwischen 4o und 6o Jahre alt. Knapp 7 % waren zwischen 3o und 4o Jahre alt; 3 Patientinnen (o,7 %) waren jünger als 3o Jahre.

Die exakte Stadieneinteilung erfolgte retrospektiv anhand des histopathologischen Befundes. Dies war nicht immer ganz einfach, da die Größenangaben des Tumors häufig nicht in Zentimetern, sondern durch Vergleiche mit anderen Gegenständen, welche naturgemäß Schwankungen ausgesetzt sind, stattfand.

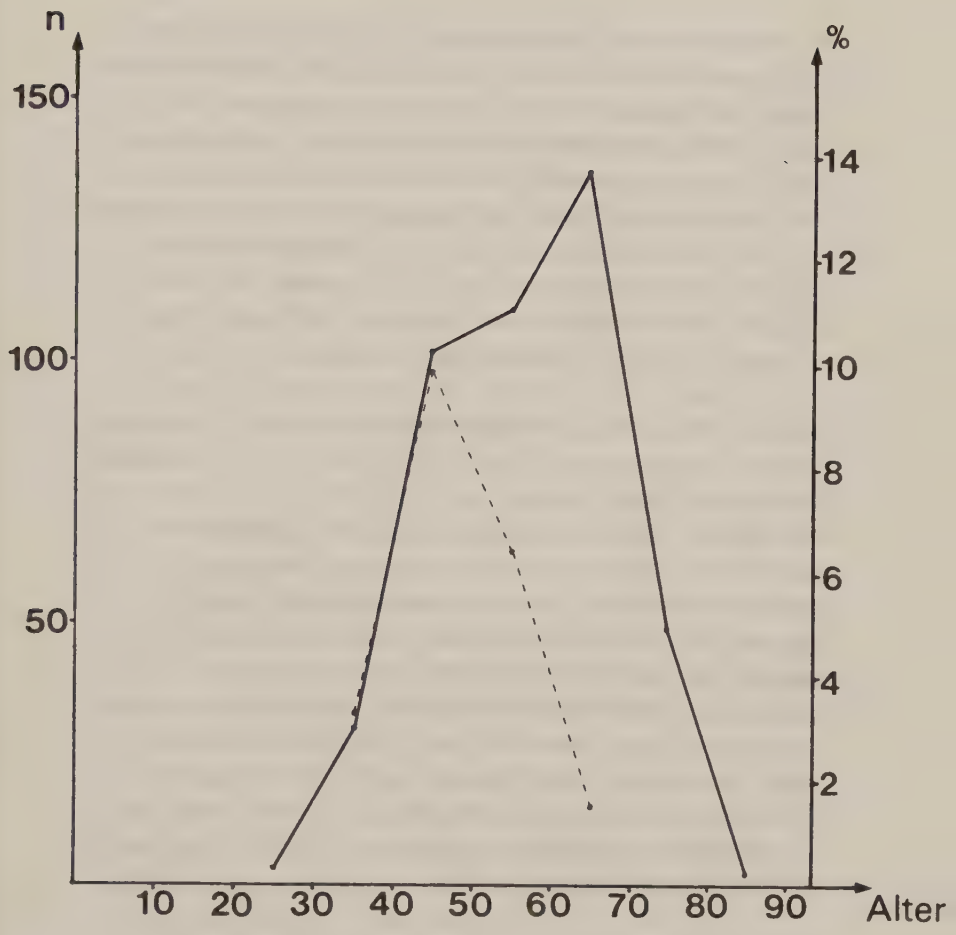


Abb. 22: n = Anzahl der Patientinnen

——— = Altersverteilung aller Patientinnen

----- = relative Häufigkeit der Armplexus-schädigung (%)

Auch war die Möglichkeit der Differenzierung der postoperativen Lymphknotenstadien pN1 und pN2 nicht immer befriedigend. Ein Vergleich zwischen der klinischen (prä- und intraoperativen) Beurteilung des Lymphknotenbefalls (N) mit der histopathologischen Beurteilung (pN) ergab bei 121 Patientinnen (27,9 %) Unterschiede. In 3,7 % waren klinische Befunde falsch-negativ, in 22,6 % waren sie falsch-positiv. Für Therapie und Prognose ist somit der histopathologische Befund absolut erforderlich.

Bei 1,4 % der Patientinnen traten Tumoren in beiden Brüsten simultan auf, bei 98,6 % war nur eine Mamma betroffen; dabei betrug das Verhältnis von linker zu rechter Mamma 1,18. Der etwas häufigere Befall der linken Brust wird durch einige Literaturstellen bestätigt (8, 24). Das Karzinom trat mit großem Abstand am häufigsten im oberen äußeren Quadranten auf (42,5 %); im unteren inneren Quadranten bildeten sich dagegen nur 6 % der Primärtumoren. 9,7 % lagen retromamillär. Neben dem Stadium war die Lokalisation des Tumors und die entsprechenden Lymphabflußgebiete für die Planung der Strahlentherapie entscheidend; nicht die histopathologischen Strukturen (1).

Von den Operationsarten dominierte die eingeschränkte Radikaloperation mit den in Tabelle 8 angegebenen Varianten (65,6 %). Nur 27,7 % aller 433 Patientinnen wurden radikal nach ROTTER-HALSTED operiert. Die brusterhaltenden Operationen wie die Mastektomie und die Tumorexstirpation wurden bei unseren Patientinnen nur jeweils 3mal durchgeführt. Zum einen bieten sich für diese Operationsmethoden nur wenig fortgeschrittene Tumorstadien an, zum anderen scheinen klinisch nicht

nachweisbare multizentrische Tumorbildungen, die von LINDER (52) und DONEGAN (13) in bis zu 2o % aller Fälle gefunden wurden, beim Belassen die Prognose doch sehr zu verschlechtern. Einen Kompromiß bildete die Ablatio simplex, die bei 5,3 % der Patientinnen durchgeführt wurde. Hierbei wird bewußt auf Ausräumung der axillären Lymphbahnen und der dort evtl. befallenen Lymphknoten verzichtet. Diesem schonenden Verfahren liegt die Auffassung zugrunde, daß der Befall der regionären Lymphknoten nur der Ausdruck einer allgemeinen Tumorgeneralisation durch frühe hämatogene Metastasierung darstellt (36).

Die Bestrahlung erfolgte bei unseren 433 Patientinnen im Durchschnitt 34 Tage nach der Operation mit Stehfeldern und ^{6o}Co-Gammastrahlung. Je nach Lokalisation des Primärtumors wurde die 4-Felder-Technik bzw. die 5-Felder-Technik angewandt, je nach Tumorstadium wurde mit einer Dosis von 4o Gy bzw. 5o Gy bestrahlt. Die frühe hämatogene (36, 53) als auch lymphogene (14, 72, 78) Filialisierung gibt der Strahlentherapie in erster Linie die Aufgabe, eine Rezidivbildung zu verhindern (45, 46, 83). Chirurgie und Radiotherapie ergänzen sich bei der Vernichtung von lokal vorhandenem Tumorgewebe. So ist es unbestritten, daß eine adäquate postoperative Bestrahlung den Anteil lokoregionaler Rezidive signifikant verringert (Tab. 24).

Die Rezidive traten bevorzugt im Bereich der alten Operationsnarbe auf. Bei den axillären und supraklavikulären Rezidiven fanden FROMMHOLD et al. (25) entsprechend hohe Unterschiede zwischen nur

Tab. 24:

Autor	Art der Behandlung: Operation - keine Radiotherapie		Art der Behandlung: Operation und Radiotherapie	
	Häufigkeit von Lokalrezidiven %	Anzahl der Pat. n	Häufigkeit von Lokalrezidiven %	Anzahl der Pat. n
Eigene			13,2 (8,5*)	433
Koch et.al. (44)			15,8 (9,2*)	411
Turnbull et.al. (74)	28,o	76	9,o	74
Cardiff-Studie ((Forrest (22))	19,o	79	8,o	4o
Edland et.al. (17)	18,o	157	5,o	42
Heinze und Feil (34)			4,7	265
Berg-Schlosser et.al. (4)			5,5	433
Sarrazin (67)	17,o	148	3,o	61

(Fortsetzung s. S. 8)

Fortsetzung Tab. 24

Stockholm-Studie ((De Schryver (69))	17,o	84		
Wöllgens et.al. (83)	17,o	81		
Kopenhagen-Studie ((Forrest (22))	2o,o	134		
Handley und Thackray (3o)	24,o	143		
Lewis und Rienhoff (51)	26,6	541		
Luska (55)			3,2	127

Tab. 24: Zusammenstellung der Lokalrezidivrate in % von 14 Studien. Die postoperative Radiotherapie wurde mit 6o-Co-Gamma-Strahlung mit einer Gesamtherddosis von 45 Gy bis 6o Gy durchgeführt.
* = Rezidive, die als erste und einzige Zeichen der Tumorprogression auftraten.

(Fortsetzung s. S. E)

Fortsetzung Tab. 24

Vergleicht man die Ergebnisse aller 14 Studien miteinander, so zeigt sich, daß sich bei 23,1 % aller Patientinnen, die nur operiert wurden, Lokalrezidive entwickelten. Bei den zusätzlich nachbestrahlten Patientinnen war dies nur in 9,5 % der Fall.

Es fällt auf, daß die Rezidivhäufigkeit bei den Patientinnen, die an Tübinger Kliniken behandelt wurden, mit 13,2 % und 15,8 % höher war, als bei den zum Vergleich herangezogenen Studien. Aus diesen geht allerdings nicht hervor, nach welchen Gesichtspunkten die Werte zustande kamen und inwieweit zum Beispiel eine Vorauswahl nach Tumorstadien getroffen wurde. Berücksichtigt man von den Tübinger Patientinnen nur die, bei denen das Rezidiv erstes und einziges Zeichen der Tumorausbreitung darstellte, so entsprechen die Rezidivhäufigkeiten mit 8,5 % und 9,2 % durchaus den in der Literatur angegebenen Werten.

operierten und zusätzlich nachbestrahlten Patientinnen.

In neueren Studien wird auch von einem positiven Einfluß der Strahlentherapie mit Hochvolttechnik auf die Überlebenszeiten berichtet (4, 25, 32, 65) (Tab. 25).

Ein direkter Vergleich der Überlebenszeiten ist allerdings schwierig, da früheren Untersuchungen meist andere TNM-Klassifikationen zugrunde lagen. Auch konnten in unserer Studie konkurrierende Todesursachen, die besonders bei älteren Patientinnen eine große Rolle gespielt haben dürften, nicht immer individuell richtig erfaßt und berücksichtigt werden. In frühen Stadien waren die Behandlungsergebnisse erwartungsgemäß besser. Auch ging mit Hilfe des Log-Rank-Testes hervor, daß die Überlebenschancen durch erhöhte operative Radikalität nicht verbessert wurden. Das Alter der Patientinnen bei Therapiebeginn scheint die Prognose ebenfalls nicht zu beeinflussen.

Nach 1 Jahr lebten noch 97,2 % unserer Patientinnen; 9o,5 % überlebten rezidiv- und metastasenfrei; nach 5 Jahren lebten noch 7o,9 %; symptomfrei waren noch 6o %.

Bei 57 Patientinnen (13,2 %) wurden Lokalrezidive beobachtet. Dabei waren in 37 Fällen die Rezidive erstes und einziges Symptom der Tumorprogression. Daß sich die Rezidive bevorzugt bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Tumorbefund entwickelten, zeigte sich darin, daß bei nur 8,1 % der 37 Patientinnen, bei denen das Rezidiv das Fortschreiten der Erkrankung

t=Jahre	1	2	3	4	5
- nur operative Therapie					
Bonnadonna (6)	98 %	88 %	78 %	73,6 %	
Frommhold et.al. (25)					42,6 %
- operative Therapie und Radiotherapie mit Hochvolttechnik					
Heinze und Feil (34)	98 %	96 %	88,4 %	67,7 %	66,6 %
Frommhold et.al. (25)					59,5 %
Dietz und Meiser (12)	96,8 %	9o,1 %	88 %	82,6 %	79,5 %
Eigene	98 %	93,5 %	87,3 %	83,4 %	71,3 %

Tab. 25: Vergleich der Überlebensraten nach alleiniger operativer und adjuvanter Radiotherapie im Tumorstadium II.

anzeigte, der Primärtumor kleiner als 2 cm war, in 43,2 % maß er zwischen 2 und 5 cm und in 48,6 % war er größer als 5 cm. FROMMHOLD et al. (25) fanden bei entsprechender Vorbehandlung und nach einer 3-4-jährigen Beobachtungszeit bei Patientinnen, welche sich zur Zeit der Operation im Tumorstadium I befunden hatten, in 3,3 % aller Fälle Thoraxwandrezidive, im Stadium II waren es 13,5 %. FRISCHBIER (24) zitiert eine Studie zahlreicher englischer Kliniken, bei der die Patientinnen 4 Jahre postoperativ im Stadium I in 6 % und im Stadium II in 14,4 % ein Rezidiv entwickelten; im Stadium II verhielten sich die Ergebnisse wie 8 % zu 22,8 %.

Für die Lokalrezidive sind folgende Entstehungsmechanismen wahrscheinlich:

- Ein Wachstum von Zellverbänden, die bei der Operation nicht erfaßt wurden.
  Hierfür spricht die deutlich geringere Inzidenz bei den nachbestrahlten Patientinnen, sowie der relativ kurze Zeitraum zwischen Operation und Auftreten des Rezidivs. Im 1. postoperativen Jahr wurden bereits 37,8 %, nach 1 1/2 Jahren 51,4 % aller Rezidive diagnostiziert. Mit zunehmendem Abstand von der Operation sank die Auftrittswahrscheinlichkeit (Abb. 1o).

- Das Rezidiv tritt im Rahmen einer Tumorgeneralisation durch Rückstreuung von Fernmetastasen auf.
  Hierfür spricht der enge zeitliche Zusammenhang zwischen Rezidiv und anderweitiger Tumorprogression (Abb. 11 und 12).

In 37 Fällen (8,5 %) war das Rezidiv erstes und einziges Zeichen einer Tumorprogression. Im Laufe einer 5-jährigen Beobachtungszeit blieben lediglich 11 dieser Patientinnen ohne krankheitsverschlimmernde Symptome. Hier muß man unterscheiden zwischen den Fällen, bei denen das Rezidiv als lokal begrenzt anzusehen (11 von 57 Patientinnen) und die folgende Bestrahlung (meist Elektronen) als kurativ anzunehmen war, und den Fällen, bei denen das Rezidiv wahrscheinlich im Rahmen einer Generalisation des Tumors auftrat (26 von 37 Patientinnen). Von diesen 26 Patientinnen entwickelten 69,2 % im Laufe des 1. Jahres nach Diagnose und Therapie des Rezidivs weitere Krankheitssymptome (Rezidive, Metastasen) oder starben. Hier war von der chirurgischen und/oder strahlentherapeutischen Behandlung des Rezidivs kein kurativer, sondern nur noch ein palliativer Effekt zu erwarten.

Eine postoperative Strahlenbehandlung sollte man durchführen, auch wenn schon anderweitig Symptome einer Tumorausbreitung gefunden wurden, da zumindest durch die mögliche Verhinderung eines frühen Lokalrezidives ein gutes kosmetisches Ergebnis ohne gravierende Nebenwirkungen zu erreichen ist.

Man kann davon ausgehen, daß eine Senkung der Rezidive auch eine Verzögerung der Tumorprogression mit sich bringt (1); es sei denn, das Rezidiv ist Folge der Progression. Die Verhütung des Rezidivs scheint einen Einfluß auf die gesamte Überlebenszeit zu haben (21, 32, 33, 39, 81). Besondere Bedeutung kommt dabei der Bestrahlung der peripheren Lymphabflußgebiete (supraklavikuläre Lymphknotengruppe, Mammaria-interna-Kette, Apex axillae) zu (41, 59, 63).

Die Bestrahlung mit der höheren Dosis von 5o Gy scheint im entsprechenden Stadium und bei gleicher OP-Art zu besseren Ergebnissen im Hinblick auf die Bildung von Lokalrezidiven zu führen (Tab. 13 a-c). Ein derartiger Zusammenhang wurde im Tumorstadium II besonders deutlich. FLETCHER kam zu entsprechenden Ergebnissen (2o). Bei seinen Untersuchungen betrug die Rate der Lokalrezidive bei 3o-35 Gy Tumordosis 3o %, bei 5o Gy nur 5 %.

Untersucht man das Auftreten von Rezidiven im entsprechenden Stadium nach verschiedenen Operationsarten, läßt sich feststellen, daß der operative Eingriff in seiner Radikalität bei gleicher Prognose eingeschränkt werden kann, sofern die postoperative Strahlentherapie konsequent durchgeführt wird (15, Tab. 13 a-c).

Der Altersgipfel der Rezidivhäufigkeit der Patientinnen, bei denen das Rezidiv erstes bzw. einziges Zeichen der Tumorprogression war, wurde etwa 2o Jahre früher erreicht und fällt 1o Jahre früher ab als derjenige des Zeitpunkts der Tumorerstmanifestation (Abb. 13). Damit bildet sich etwa bei jeder 1o. Frau, die im 5. oder 6. Lebensjahrzehnt an einem Mammakarzinom erkrankt, ein Rezidiv.

Bei 35,1 % der Patientinnen fanden sich neben dem Rezidiv gleichzeitig Fernmetastasen. Wie bereits erwähnt, traten im 1. postoperativen Jahr 37,8 % aller Rezidive auf; jedoch nur 22,7 % der Metastasen. Im Durchschnitt fanden sich Rezidive ca. 8 Monate früher als Tochtergeschwülste

Insgesamt kam es bei 1o1 Patientinnen (23,3 %) unseres Krankengutes zu einer Fernmetastasierung. Als Ursachen kommen in Frage:

- Eine bereits eingetretene okkulte Mikrometastasierung des Tumors auf lymphogenem und/ oder hämatogenem Weg (72).

- Zurückgelassene Tumorzellverbände bei unzureichender operativer Entfernung des Karzinoms.

- Belassen von positiven regionalen Lymphknoten.

- Eine Bestrahlung mit nicht adäquaten Tumordosen.

Die Auftrittswahrscheinlichkeit für Metastasen war abhängig sowohl vom Stadium bei Therapiebeginn, als auch von der Lokalisation des Primärtumors. So fand sich dieser zwar am häufigsten (184mal = 45,5 %) aller Primärmanifestationen im äußeren oberen Quadranten, die Prognose in Bezug auf die Fernmetastasierungsrate war bei dieser Lokalisation jedoch relativ günstig, denn von diesen 184 Patientinnen bildeten sich bei 136 Patientinnen (73,9 %) keine Tochtergeschwüre. Im unteren inneren Quadranten dagegen blieben von den 26 betroffenen Patientinnen nur 7 (26,9 %) frei von Metastasen (Tab. 19).

Teilt man die Brust in eine obere und untere Hälfte, zeigt es sich, daß Primärtumoren der unteren Hälfte der Mamma 2,4mal so häufig metastasierten als die der oberen Brusthälfte (Tab. 2o). Die Abhängigkeit vom Stadium wird besonders deutlich, wenn man die Lymphknotenstadien miteinander vergleicht. Von

allen 258 Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Operation im Lymphknotenstadium pNo befanden, entwickelten sich bei 14,3 %Tochtergeschwülste. Von den 175 Patientinnen im Stadium pN1-3 dagegen in 46,9 %.

Knochenmetastasen wurden am häufigsten (42,3 % aller Metastasen) und als erste Zeichen einer Fernmetastasierung gefunden; gefolgt von Lungenmetastasen mit 26,9 %. Da beide Formen therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen, ist eine aufwendige nukleardiagnostische und röntgenologische Nachsorge gerechtfertigt. Wird diese konsequent durchgeführt, erhöht sich naturgemäß die Zahl der entdeckten Metastasenmanifestationen. Damit werden die Literaturangaben über metastasenfreie Überlebenszeiten, bei denen meist über Aufwand der Metastasensuche nicht näher eingegangen wird, schlecht vergleichbar.

Eine größere Radikalität beim operativen Vorgehen bringt keine besseren Ergebnisse. Im Stadium II wurden in 38,8 % der radikal operierten Frauen und in 3o % der eingeschränkt radikal operierten Fernmetastasen gefunden. Da von SMART (72) schon zum Zeitpunkt der Operation in einem hohen Prozentsatz (im Stadium I fast bei 3o %) okkulte hämatogene Fernmetastasen gefunden wurden, wird man deshalb auch von der Operationsmethode, welche mehr Radikalität beinhaltet, keine besseren Ergebnisse erwarten können. 1979 bezeichneten die National Institutes of Health Consensus Development Conference die eingeschränkte Radikaloperation im Stadium I und II als eine befriedigende Alternative zur Radikaloperation nach ROTTER-HALSTED. Bei unserem

Patientengut erwies sich die weniger radikale Operationsmethode in Kombination mit Strahlentherapie auch im weiter fortgeschrittenen Stadium III der Radikaloperation als gleichwertig in Bezug auf zu erwartende Rezidiv- und Metastasenmanifestationen. Allerdings scheint bei dem hohen Grad an okkulter hämatogener Metastasierung schon zum Zeitpunkt der Entdeckung des Primärtumors (53, 72) die adjuvante Chemotherapie sinnvoll, da weder Radikalität des operativen Eingriffs noch die konsequente Radiotherapie diese Tumorabsiedelungen zu erfassen vermögen.

Frauen mit Mammakarzinom sind stark durch einen Tumor in der anderen Brust gefährdet (23, 47, 61). In unserem Krankengut waren 4,6 % der Patientinnen betroffen. Unsere Ergebnisse stimmten auch mit anderen Autoren überein, sofern diese nichtinvasive Untersuchungsmethoden einsetzten (28, 61). URBAN (76, 77) fand weit mehr bilaterale Karzinome, da er "random biopsies" durchführte (9,5 %), LEIS (49) in 17 % durch prophylaktische Mastektomien. Bei unseren Patientinnen traten 3o % dieser Zweitkarzinome simultan auf. Nach 2 Jahren waren 55 % der bilateralen Mammatumoren diagnostiziert worden. Während des Beobachtungszeitraums blieben die Hälfte dieser Patientinnen ohne weitere Tumorprogression. Hier scheinen echte Neubildungen vorgelegen zu haben, während bei den anderen Fällen an metastatische Absiedelungen im Rahmen der Tumorausbreitung gedacht werden muß. Diese Annahme wird untermauert, wenn man die postoperativen histologischen Lymphknotenstadien vergleicht. Von den Patientinnen ohne weitere Tumorprogression

waren zum Zeitpunkt der ersten Operation 8o % im Stadium pNo, von den anderen Patientinnen, bei denen es nicht bei der alleinigen Tumorneubildung in der zweiten Mamma blieb, waren 9o % im Stadium pN1-3.

Viele Tumoren der zweiten Mamma werden wahrscheinlich nicht relevant, da eine eingeschränkte Lebenserwartung durch den Ersttumor besteht.

Das Armödem stellt wohl die häufigste Therapiefolge beim Mammakarzinom dar. 6o % aller 433 Patientinnen entwickelten Armschwellungen, davon 39,7 % mit mehr als 2 cm Umfangsdifferenz. Die Entstehung wird vor allem der Strahlentherapie angelastet, da ihr in Bezug auf vollkommene Dosishomogenität im Überschneidungsbereich mehrerer Bestrahlungsfelder theoretisch und praktisch Grenzen gesetzt sind. Es kommt aufgrund der Strahlendivergenz bei orthograder Einstrahlung in zunehmenden Gewebstiefen zu Überdosierungen. METZGER et al. (57) wiesen durch dosimetrische Messungen eine lineare Zunahme der Überdosierung bis zu 5o % und der mittleren Breite der Überschneidung bis zu 2o mm nach. Daß die Strahlentherapie nicht die einzige Ursache für ein Armödem ist, zeigt die deutliche Abhängigkeit von der Operationsmodalität. So trat das Armödem nach Radikaloperation bei 77,5 %, nach eingeschränkter Radikaloperation bei 57,2 % und nach Ablatio simplex bei 28,9 % aller Patientinnen unseres Krankenguts auf. ROBERTS (64) fand nach Ablatio simplex ohne folgende Nachbestrahlung in 15 % Armödeme bis zu 2 cm Umfangsdifferenz, in 37 % nach Radikaloperation ohne folgende Radiotherapie und in 57 % nach Radikaloperation mit

Nachbestrahlung. Diese deutliche Abhängigbeit des Armödems von der Strahlentherapie und der Operationsmethode widerlegt die Aussage von GREGL (26) , der das Armödem als fast selbständiges Krankheitsbild beschrieb.

Den betroffenen Patientinnen sollte als Ursache für das Armödem der Zusammenhang zwischen Operation und Radiotherapie in einem Gespräch klargestellt werden, da sonst das Lymphödem der in der Reihenfolge der Therapiemaßnahmen an letzter Stelle stehenden Bestrahlung allein als "Strahlenschaden" angelastet wird.

Letzteres gilt auch für die Plexus-brachialis-Erkrankung. Auf diese hat nachweislich Operationsmethode, Dosis der Bestrahlung, Zeitabstand zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn und ein vorhandenes Armödem einen negativen Einfluß.

Von den radikal operierten Patientinnen bekamen mit 7,5 % fast doppelt soviele eine Plexusparese als von den eingeschränkt radikal operierten (3,9 %).

85 % aller Patientinnen mit einer Schädigung des Armplexus wurden mit einer Dosis von 5o Gy, 15 % mit 4o Gy bestrahlt.

Der durchschnittliche Zeitabstand zwischen Operation und Bestrahlung betrug 34 Tage. Bei 6o % der von einer Plexusläsion betroffenen Patientinnen lagen weniger als 3o Tage zwischen Operation und Radiotherapie; bei der Hälfte fanden sich mittelschwere und schwere Armödeme.

Die Hälfte der Patientinnen mit Plexusschaden war zwischen 4o und 5o Jahre alt. In dieser Altersgruppe wird somit fast jede 1o. Frau mit operativ und radiogen therapiertem Mammakarzinom durch sensible und/oder motorische Ausfälle der betroffenen Armseite belastet.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von 433 Patientinnen mit Mammakarzinom wurden Aussagen gemacht über die Prognose der Erkrankung in Abhängigkeit vom Tumorstadium, dem Alter der Patientinnen, der Tumorlokalisation, der Operationsmethode sowie der Bestrahlungsdosis. Außerdem wurde auf die wesentlichen Strahlenfolgen eingegangen.

Das Alter der Patientinnen bei Therapiebeginn schien die Prognose nicht zu beeinflussen. Auch erhöhte eine größere operative Radikalität die Überlebenschancen nicht. Selbst im fortgeschrittenen Tumorstadium III zeigte sich die eingeschränkte Radikaloperation mit nachfolgender Bestrahlung der Radikaloperation nach ROTTER-HALSTED in bezug auf zu erwartende Rezidiv- und Metastasenmanifestationen als ebenbürtig.

Nach 5 Jahren lebten noch 7o,9 % unserer Patientinnen, frei von Rezidiven und Metastasen waren noch 6o %. Dabei fanden sich Rezidive ca. 8 Monate früher als Tochtergeschwülste. Höhere Bestrahlungsdosen (5o Gy) hatten bei vergleichbaren Tumorstadien und Operationsmethoden weniger Lokalrezidive zur Folge. Die Auftrittswahrscheinlichkeit für Metastasen war erwartungsgemäß abhängig vom Tumorstadium, aber auch von der Lokalisation des Primärtumors. Eine besonders hohe Filialisierungstendenz (73,1 %) zeigten Geschwülste, die sich im unteren inneren Quadranten befanden. Insgesamt metastasierten Tumoren, die in der unteren Brusthälfte auftraten 2,4mal so oft als Tumoren der oberen Hälfte der Mamma. Am häufigsten fanden sich Knochenmetastasen (42,3 %) gefolgt von Lungenmetastasen (26,9 %).

Bei 6o % unserer Patientinnen trat ein Armödem auf. Neben der Dosisinhomogenität im Überschneidungsbereich mehrerer Bestrahlungsfelder konnte vor allem die Abhängigkeit von der Radikalität der Operationsmethode nachgewiesen werden. Eine Plexus-brachialis-Erkrankung entwickelte sich bei 4,6 % der Patientinnen. Die Entstehung begünstigten Operationsmethode, Bestrahlungsdosis, Zeitabstand zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn sowie ein vorhandenes Armödem.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ARNDT, J.:
Indikation und Grenzen der Strahlentherapie bösartiger Neubildungen.
G. Fischer-Verlag Stuttgart (1973), 253-329

2. ARNULF, G.:
Lymphoedema of the upper limb after HALSTED's operation. Ergebnisse der Angiologie, Bd. 6.
F.-K. Schattauer Stuttgart-New York (1973)

3. BÄSSLER, R.:
Pathologie der Brustdrüse.
In: von Doerr, W., Seifert, G. und E. Uehlinger (Hrsg.): Spezielle pathologische Anatomie, Band 11
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1978)

4. BERG-SCHLOSSER, V., ZIMMERMANN, Ul, PRIGNITZ, R., KLEINSORGE, F. und F. HESS:
Die Bedeutung der postoperativen Strahlenbehandlung zur Senkung der Lokalrezidivrate beim Mammakarzinom.
Strahlentherapie 157 (1981), 7o5-712

5. BLOMGREN, H., BERG, R., WASSERMANN, J. und U. GLAS:
Effect of radiotherapy on blood lymphocyte population in mammary carcinoma.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1 (1976), 177

6. BONADONNA, G., VALAGUSSA, P., ROSSI, A., ZUCALI, R., TANCINI, G., BAJETTA, E., BRAMBILLA, C., LENA, M., DI FRONZO, G., BANFI, A. RILKE, F. und U. VERONESI:
Are surgical adjuvant trials altering the course of breast cancer?
Sem. Oncol. 5 (1978), 45o

7. BOTSCH, H. und R. SÖRENSEN:
Armödem nach behandeltem Mammakarzinom: Stellenwert der Phlebographie.
Strahlentherapie 153 (1977), 17-2o

8. CLEMMESEN, J.:
Epidemiologie des Brustkrebses.
In: Schmähl, D.: Behandlung und Nachbestrahlung des Mammakarzinoms.
Thieme-Verlag Stuttgart (1978), 3-2o

9. CRILE, G.:
Wieviel Chirurgie beim Mammakarzinom?
Medizin 16 (1973), 9-19

o. CROWLEY, I.:
Some extensions of the Log-Rank-Test.
In: Lindberg, D.A.B. und P.L. Reicherts:
Clinical trials in early breast cancer
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1979)

1. CUTLER, S.J., CHRISTINE, B. und T.H.C. BARCLAY:
Increasing incidence and decreasing mortality rates for breast cancer.
Cancer (Philad.) 28 (1971), 1376-138o

12. DIETZ, R. und N. MEISER:
Ergebnisse der postoperativen Mammakarzinombehandlung mit der bienergetischen Elektronenpendelbestrahlung.
Strahlentherapie 154 (1978), 475

13. DONEGAN, W.L. und J.S. SPRATT:
Cancer of the breast.
Saunders, Philadelphia-London-Toronto (1979), 14, 18, 49, 246

14. DONEGAN, W.L.:
The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer.
Cancer 39 (1977), 533

15. DURST, J., GEISBE, H. und L. KOSLOWSKI:
Zur Indikation und Technik der eingeschränkten Mammakarzinomoperation.
Dt. med. Wochenschrift 99 (1974), 1462-1464

16. EDER, M. und P. GEDICK:
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie.
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1977), 72o-722

17. EDLAND, R.W., MALDONADO, L.G., JOHNSON, R.O. und H. VERMUND:
Postoperative irradiation in breast cancer.
Radiology 93 (1969), 9o5

18. FISHER, B. und E. MONTAGUE:
Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer.
Cancer 39 (1977), 2827

19. FISHER, B., REDMOND, C. und E.R. FISHER:
The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology - an overview of findings.
Cancer 46 (198o), 1oo9-1o25

2o. FLETCHER, G.H., MONTAGUE, E.D. und E.C. WHITE:
Role of radiation therapy in the primary management of breast cancer.
Progr. clin. Cancer 4 (197o), 242

21. FLETCHER, G.H. und E.D. MONTAGUE:
Does adequate irradiation of the internal mammary chain and supraclavicular nodes improve survival rates?
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 4 (1978), 481

22. FORREST, A.P.M.:
Conservative local treatment of breast cancer.
Cancer 39 (1977), 2813

23. FRANKEN, Th., FROMMHOLD, H., UHLIG, R. und P. THURN:
Zum Problem der multiplen primären Karzinome.
Strahlentherapie 156 (198o), 318-325

24. FRISCHBIER, H.J.:
Die Indikation zur postoperativen Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms.
Enke-Verlag Stuttgart (1979), 1-12

25. FROMMHOLD, H., VATTER, J. und P. THURN:
Zur Wertigkeit der postoperativen Strahlentherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms.
Strahlentherapie 157 (1981), 145-152

26. GREGL, A., HEITMANN, D. und U. KRACK:
Häufigkeit, klinische und radiologische Symptomatik sowie Therapie des Armödems beim Mammakarzinom.
Strahlentherapie 154 (1978), 482-488

27. GUMRICH, H. und E. KÖBLER:
Zur Klärung der Genese des Armstaus nach Mammaradikaloperation und seine chirurgische Bedeutung.
Chirurg 26 (1955), 2o4

28. HAAGENSEN, C.D. und Mitarbeiter:
Treatment of early mammary carcinoma:
A cooperative international study.
Am. Surg. 157 (963), 875-899

29. HANDLAY, R.S. und A.C. THACKRAY:
The internal mammary lymph chain in carcinoma of the breast. Study of 5o cases.
Cancer 2 (1949), 276

3o. HANDLEY, R.S. und A.C. THACKRAY:
Conservative radical mastectomy (Patey's operation).
Ann. Surg. 17o (1969), 88o

31. HEILMANN, H.-P.:
Die postoperative Strahlentherapie beim Mammakarzinom. Untersuchungen zur optimalen Dosisverteilung bei Bestrahlung der Thoraxwand über tangentiale Stehfelder. Teil I.
Strahlentherapie 146 2 (1973), 174-189

32. HEILMANN, H.-P.:
Die Problematik des Mammakarzinoms aus radiologischer Sicht.
Strahlentherapie 155 (1979), 588-595

33. HEILMANN, H.-P.:
Die Problematik des Mammakarzinoms aus radiologischer Sicht.
Antwort zu "Anmerkungen zur Arbeit H.-P. Heilmann: Strahlentherapie 155 (1979), 588"
Strahlentherapie 156 (198o), 468

34. HEINZE, H.G. und E. FEIL:
Postoperative Kobalt-6o-Teletherapie des Mammakarzinoms.
Strahlentherapie 14o (197o), 468

35. HENNINGSEN, B.:
Mamma-Carcinom. Aufgaben und Möglichkeiten der Nachsorge.
Langenbecks Arch. Chir. 345 (1977), 73-77

36. HENNINGSEN, B.:
Zur Epidemiologie des Mammakarzinoms.
In: Das Mammakarzinom.
Thieme-Verlag Stuttgart-New York (1982),
19-22

37. HERING, K.G. und D. MITROVIĆ:
Plexus-brachialis-Erkrankungen nach Operation und Bestrahlung des Mammakarzinoms.
Strahlentherapie 157 (1981), 86-9o

38. HOLLENBACH, F.:
Vermeidung des Armödems nach Mammaamputation.
Chirurg 2o (1949), 374

39. HØST, H. und I.O. BRENNHOVD:
The effect of postoperative radiotherapy in breast cancer.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2 (1977), 1o61

4o. HUGHES, L.E. und J.F. FORBES:
Early breast cancer. Part. I: Surgical pathology and preoperative assesment.
Brit. J. Surg. 65 (1978), 753-763

41. JACKSON, S.M.:
Carcinoma of the breast: The significance of supraclavicular lymph node metastasis.
Clin. Radiol. 17 (1966), 1o7

42. KEINERT, K., SCHALLDACH, U. und E. SCHUMANN:
Das Erysipel als Komplikation bei Lymphödem nach Therapie des Mammakarzinoms.
Strahlentherapie 157 (1981), 91-93

43. KEPP, R. und H.-J. STAEMMLER:
Lehrbuch der Gynäkologie.
Thieme-Verlag Stuttgart-New York (198o), 422-424

44. KOCH, H.L., VOSS, A.-C. und L.M. AHLEMANN:
Die Prognose des Rezidivs beim operierten und nachbestrahlten Mammakarzinom.
Strahlentherapie 156 (198o), 75o-753

45. KOCH, H.L. und A.-C. VOSS:
Zur Behandlung des Mammakarzinoms.
Med. Welt Bd. 31, 49 (198o), 1773-1775

46. KOCH, H.L. und A.-C. VOSS:
Die Therapie des Mammakarzinoms.
MTA-Zeitschrift d. d.v.t.a. 5/27 (1981), 124-131

47. KOCH, H.L. und A.-C. VOSS:
Die Prognose des bilateralen Mammakarzinoms.
Strahlentherapie 157 (1981), 8-11

48. KOCH, H.L. und A.-C. VOSS:
Einfluß der Operationsmethode und Dosis der Nachbestrahlung beim Mammakarzinom.
Strahlentherapie 158 (1982), 139-144

49. LEIS, H.P.:
Selective, elective prophylactic contralateral mastectomy.
Cancer 28 (1971), 956

5o. LEIS, H.P.:
Selective moderate surgical approach for potentially curable breast cancer.
In: Gallager, M.S., Leis, H.P., Snyderman, R.K. und J.A. URBAN: The Breast.
Mosby, Saint Louis 1978

51. LEWIS, D. und W.F. RIENHOFF:
A study of the results of operations for the cure of cancer of the breast.
Ann. Surg. 85 (1932), 336

52. LINDER, F.:
Die operative Behandlung des Brustkrebses, Möglichkeiten und Grenzen.
In: Schmähl, D.: Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms.
Thieme-Verlag Stuttgart (1978), 94-1o1

53. LÖHR, H.H., HESS, F., KARNAHL, H.M. und K.D. WURCHE:
Postoperative Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms: Ja oder Nein?
Chirurg 43 (1972), 119

54. LOHMANN, R. und B. VOGES:
Mammakarzinom. Psychosoziale Aspekte.
Münch. med. Wschr. 121 (1979), 1447-145o

55. LUSKA, G.:
Frührezidive des operierten und röntgentiefen- bzw. Co-6o-nachbestrahlten Mammakarzinoms.
Strahlentherapie 146 (1973), 259

56. MEERWEIN, F.:
Psychosoziale Aspekte der Onkologie.
Schweiz. med. Wschr. 1o8 (1978), 75-78

57. METZGER, H., HÜBENER, K.-H. und A.-C. VOSS:
Zur Problematik der Mehrfeldertechnik bei der Strahlentherapie des Mammakarzinoms.
Strahlentherapie 156 (198o), 515-518

58. MORRIS, T.:
Psychological adjustment to mastectomy.
Cancer Treatment Rev. 6 (1979), 41-61

59. NEMOTO, T., VANA, J., BEDWANI, R.N., BAKER, H.W., Mc. GREGOR, F.H. und G.P. MURPHY:
Mangement and survival of female breast cancer. Results of a national survey by the American College of Surgeons.
Cancer 45 (198o), 2917

6o. PETO, R., PIKE, M.C., ARMITAGE, P., BRESLOW, N.E., COX, D.E., HOWARD, S.V., MANTEL, N., Mc PHERSON, K., PETO, J. und P.G. SMITH:
Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient.
Part. I : Brit. J. Cancer 34 (1976), 585,
Part. II: Brit. J. Cancer 45 (1977), 1

61. PREMINGER, R., ZELIKOVSKI, A., URCA, I. und H. KESSLER:
Simultaneous bilateral breast cancer.
Int. Surg. 62 (1977), 143

62. RIEFFERSCHEID, M. und S. WELLER:
Chirurgie.
Thieme-Verlag Stuttgart-New York (1981), 345-35o

63. ROBBINS, G.E., LUCAS, J.C. und A.A. FRACCHIA:
An evaluation of postoperative prophylactic radiation therapy in breast cancer.
Surg. Gynec. Obstet. 122 (1966), 979

64. ROBERTS, M.M.:
The cardiff mastectomy trial.
In: Lindberg, D.A.B. und P.L. Reicherts:
Clinical trials in early breast cancer.
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York
(1979)

65. RYAN, A.J., GRISWALD, M.H., ALLEN, E.P.,
KATZENSTEIN, R., GREEBERG, B.A., KEOGH, J.
und C. WILDER:
Breast cancer in Connecticut.
J. Amer. med. Ass. 167 (1958), 298

66. SANDRITTER, W. und C. THOMAS:
Makropathologie.
Schattauer Stuttgart-New York (1981), 229

67. SARRAZIN, D.:
Role of routine postoperative irradiation in
management of operable primary mammary cancer
with lymph node invasion.
Bull. Cancer (Paris) 6o (1973), 31

68. SCARFF, R.W. und H. TORLONI:
Histological typing of breast Tumors.
International Histological Classification of
Tumors Nr. 2, World Health Organisation,
Geneva 1968

69. DE SCHRYVER, A.:
The Stockholm breast cancer trial: Preliminary
report of a randomized study concerning the value
of pre-operative or post-operative radio-
therapy in operable deseases.
Int. J. Radiat. Biol. Phys. 1 (1976), 6o1

7o. SCHUBERT, G.E.:
Normale und pathologische Anatomie der Brustdrüse.
In: Das Mammakarzinom.
Thieme-Verlag Stuttgart-New York (1982), 1-18

71. SCHWEGLER, N. und H. HARTWEG:
Das lokoregionäre Rezidiv beim Mammakarzinom.
Dtsch. med. Wschr. 1o4 (1979), 1297

72. SMART, C.R., MEYERS, M.H. und L.A. GLOECKLER:
Implications from seer data on breast cancer management.
Cancer 41 (1978), 787

73. STJERNSWÄRD, J., JONDAL, M., VANKY, F., WIGZELL, H. und S. SEALY:
Lymphopenia and change in distribution of human B and T lymphocytes in peripheral blood induced by irradiation for mammary carcinoma.
Lancet 1 (1972), 1352

74. TURNBULL, A.R., TURNER, D.T.L., CHANI, A.D.B., SHEPHERD, J.M., BUCKANAN, R.B. und J.D. FRASER:
Treatment of early breast cancer.
Lancet 1 (1978), 7

75. UNION INTERNATIONALE CONTRE le CANCER:
TNM-Klassifikation der malignen Tumoren.
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1979), 45-52

76. URBAN, J.A.:
Bilaterality of cancer of the breast.
Cancer 1o (1967), 1867-187o

77. URBAN, J.A.:
Bilateral breast cancer.
Cancer 24 (1969), 131o-1314

78. URBAN, J.A. und A. MARJANI:
Significance of internal mammary lymph node metastases in breast cancer.
Amer. J. Roentgenol. 111 (1971), 13o

79. URBAN, J.A.:
Surgical management of palpable breast cancer.
Cancer 46 (198o), 983-987

8o. VEAL, J.R.:
The pathologic basis for swelling of the arm following radical amputation of the breast.
Surg. Gynec. Obstet. 67 (1938), 752

81. WATSON, T.A.:
Can survival be increased by post-operative irradiation.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2 (1977), 1181

82. Mc WHIRTER, R.:
Die Stellung der Strahlentherapie in der Behandlung des Brustkrebses.
Strahlentherapie 1o2 (1957), 456-465

83. WOELLGENS, P. und A.-C. VOSS:
Das lokale Frührezidiv beim Mammakarzinom.
Strahlentherapie 146 (1973), 1

84. ZIMMERMANN, K.W., MONTAGUE, E.D. und G.H. FLETCHER:
Frequency anatomical distribution and management of local recurrences after definitive therapy for breast cancer.
Cancer 19 (1966), 67

LEBENSLAUF

Am 23.o5.53 wurde ich, Erhard Trompisch, als Sohn des Bundesbahnbeamten Rudolf Trompisch und seiner Ehefrau Elisabeth Trompisch, geb. Schmied, in Geislingen/Steige geboren. 1973 legte ich am naturwissenschaftlichen Gymnasium Geislingen die Reifeprüfung ab. Vom o1.o7.73 bis 3o.o9.74 leistete ich meinen Wehrdienst als Sanitätssoldat in Ellwangen/Jagst. Nach einem halbjährigen Praktikum in der Chirurgischen Ambulanz des Kreiskrankenhauses Aalen begann ich am o1.o4.75 an der Krankenpflegeschule Aalen mit der Ausbildung zum Krankenpfleger, die ich am 3o.o9.78 mit dem Examen abschloß. Vom o1.o4.78 bis 31.o3.79 war ich als Krankenpfleger in der Abteilung für Intensivmedizin und Anästhesiologie im Kreiskrankenhaus Aalen tätig. Im Sommersemester '79 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Dort absolvierte ich das gesamte vorklinische und klinische Studium und legte am 2o.o3.84 den 2. Teil der Ärztlichen Prüfung ab. Im Sommersemester 1984 wechselte ich an die Universität Ulm und begann im April '84 am Lehrkrankenhaus Mutlangen mit dem Praktischen Jahr. Am 23.04.85 beendete ich mein Studium mit dem 3. Teil der Ärztlichen Prüfung.